

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

N° 677

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SCHLIENGER, Alain, Clément

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 2 juillet 1927 à PARIS - XIVème

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

ETUDE COMPARATIVE DE LA CONCENTRATION SANGUINE

DE L' ERYTHROMYCINE ET DE LA SPIRAMYCINE

APRES ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE.

Président :

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Editions A.G.E.M.P.

Nom du Candidat : SCHLIENGER

Prénoms : Alain, Clément

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1.

SCHLIENGER, Alain
Etude comparative de
la concentration san-
guine de l'Erythromy-
cine et de la Spiramy-
cine après administra-
tion par voie buccale
Paris Dact. in 4°
Thèse Médecine Etat
Paris 1955
N°
Ed. AGEMP 1955

2.

SCHLIENGER, Alain
Etude comparative de
la concentration san-
guine de l'Erythromy-
cine et de la Spiramy-
cine après administra-
tion par voie buccale.
Paris Dact. in 4°
Thèse Médecine ETAT
Paris 1955
N°
Ed. AGEMP 1955

3.

SCHLIENGER, Alain
Etude comparative de
la concentration san-
guine de l'Erythromy-
cine et de la Spiramy-
cine après administra-
tion par voie buccale
Paris Dact. in 4°
Thèse Médecine Etat
Paris 1955
N°
ED. AGEMP 1955

4.

SCHLIENGER, Alain
Etude comparative de
la concentration san-
guine de l'Erythromy-
cine et de la Spiramy-
cine après administra-
tion par voie buccale
Paris Dact. in 4°
Thèse Médecine Etat
Paris 1955
N°
Ed. AGEMP 1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547107_0033

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1955

N°

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
SCHLIENGER, Alain, Clément
Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Né le 2 juillet 1927 à PARIS - XIVème

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE
ETUDE COMPARATIVE DE LA CONCENTRATION SANGUINE
DE L' ERYTHROMYCINE ET DE LA SPIRAMYCINE
APRES ADMINISTRATION PAR VOIE BUCCALE.

Président :
Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Editions A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET.
(membre de l'Institut)

ASSEESSEUR..... Jean VERNE.

I -- PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie.....	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLÉ-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	CHERLING (C.)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel-Dieu..... BROCC (P.)
Cliniques	(Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales	(Salpêtrière..... MONDOR (F.)
	(Cochin..... QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ...	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P)
	(Hôtel-Dieu
Cliniques	(Bichat
médicales	(Cochin
	(Broussais
Clinique médicale d'Hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (L)

	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P)
	{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
Cliniques	{ Port-Royal	LACOMME (M)
obstétricales		VELTER (E)
Clinique ophtalmologique		AUBIN (A)
Clinique oto-rhino-laryngologique		
Clinique physio-pathologique des problèmes		
alimentaires (chaire à titre personnel)		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique		FEY (B)
Embryologie		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		MOUQUIN (M)
Histologie		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance		CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C)
Médecine du Travail		DESCILLE (H)
Médecine Légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologique expérimentale		
(Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel) ..		DOGNON (A)
Physiologie		BINET (L)
Physique médicale		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P)
Thérapeutique		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET ACREGES

Anatomie	(DEBEYRE (J)
	(DELMAS (A) Pr.s.ch.
Anatomie Pathologique	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BOSSER (F)
	(GOUYGOU (C)
Bactériologie	(PASQUELLE (R)
	(NEVOT (A)
Biologie Médicale	(BOURNIERE (F)
Chimie Médicale	(BENFON (J) Pr.s.ch.
	(JAYLE (M.F.) Pr.s.ch.
	(COMPIRA (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUFERRAT (F)

Histologie	(BULLIARD (H) Pr. s. ch. (COUJARD (R) (N ...
Hydrologie	DEBRIY (C)
Hygiène	(BOYER (J) (DEPARIS (M)
Médecine Légale et du Travail	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENCUE (A)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique	(CRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERGER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANCOT (J)
Ophthalmologie	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)
Orthopédie	JUDET (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	(HALPHEN (E) Pr. s. ch. (AUBRY (M) (MADURO (R)
Parasitologie	(BRUMPT (L) (CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (COSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl) (PABOVANI (P) (PCILLEUX (M) (ROUX (M) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
Pathologie médicale	BERNARD J. (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (COMTE (M) (DECOURT (J) (DOMART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R) (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHÉ (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PIERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St) (TURIAN (J)

Pédiatrie	(JOSEPH (R) (LAPLANE (R) (N...
Pharmacologie	(LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. (CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie	(BARGETON (D) Pr.s.ch. (PARROT (J.L.)
Physique Médicale	(DJOURNO (A) Pr.s.ch. (GOUGEROT (L)
Pncumo-Phtisiologie	KREIS (E) BARUK (H)
Psychiâtrie	MICHAUX (L)
Psychiâtrie infantile	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	PERRAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie	KUSS (R)

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique Chirurgicale	AMELINE (A) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique Médicale	BROUET (G) CACHERA (R) HAGUENEAU (M) Pr.s.ch. MARCHAL (G) SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	ECALLE (G)
Clinique Ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique Urologique	COUVELAIRE (R)

	MM.
Secrétaire Général de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire	Mlle CHAINTEUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction	Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), METIN (F), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner

A ma Femme bien-aimée

A ma Mère et

A mon Père

en témoignage de ma profonde
affection

A mes Oncles les docteurs
A. JOSSO et M. BODSON en
remerciement de tout ce
qu'ils ont fait pour moi.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Nous lui sommes bien reconnaissant
de nous avoir fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A mes Juges

A mes Maitres des Hôpitaux et de
la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin Chef de l'hôpital de l'Institut Pasteur.

Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu nous accueillir dans son service. Qu'il trouve ici avec nos remerciements, le témoignage de notre profond respect et de notre dévouement.

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU

Médecin Assitant de l'hôpital de l'Institut Pasteur que nous remercions de nous avoir guidé pour la partie clinique de ce travail.

A Monsieur le Docteur Yves CHABBERT

Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur, nous le remercions bien vivement de nous avoir guidé et d'avoir mis à notre disposition ses remarquables connaissances en matière d'antibiotiques.

A Monsieur le Docteur A. LAVEDAN de CASAUBON

Médecin-Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur en témoignage de mon respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur Michel VERON

Chef de Laboratoire de l'Hôpital
Pasteur

A tous mes collègues et amis de

L'internat de l'hôpital Pasteur

A Mademoiselle Huguette BOULINGRE

et à nos collaboratrices du Labora-
toire de l'hôpital Pasteur

Meis et Amicis

INTRODUCTION

Depuis l'avènement de la Pénicilline découverte en 1928 par FLEMMING, par suite du développement constant de la résistance des souches microbiennes, on a été conduit à rechercher de nouveaux antibiotiques.

On a pu ainsi mettre au point de nombreuses substances que l'on a classées en différents groupes suivant leur origine et leurs propriétés.

Le groupe qui fait l'objet de ces quelques pages provient, comme la majorité des antibiotiques actuels, de cultures de streptomycètes; il s'agit de l'Erythromycine et de la Spiramycine.

L'Erythromycine ou Illoctin, a été découverte en 1952 par WAKSLAN et HENRICI à partir d'un micro organisme : le Streptomyce Erythreus. La même année le Streptomyce Halstedii donnait la Carbomycine ou magnamycine.

En 1954; au Symposium de Washington des chercheurs français, Madame PINNERT-SINDICO, L. NINET, J. PREUD'HOMME et Ch COSAR ont relaté la découverte de la Spiramycine à partir du Streptomyces Ambofaciens.

Seules nous intéressent dans cette étude l'Erythromycine et la Spiramycine, la Carbomycine ayant beaucoup d'analogies avec l'Erythromycine mais possédant un pouvoir antibiotique bien inférieur à cette dernière. C'est donc volontairement que nous écarterons de ce travail la Carbomycine dont les propriétés ont été remarquablement étudiées par PANNER, ENGLISH, LEES et ROUTIEN et dont le spectre antibactérien a été mis au point par les auteurs américains WELCH, RANDALL, REEDY et KRAMER.

A l'hôpital Pasteur dans le service de notre Maître René MARTIN, nous avons pu traiter plusieurs malades par l'Erythromycine et la Spiramycine, ce qui nous a permis de comparer leurs taux de concentration sanguine après administration par voie bucale.

Avant d'aborder le problème dans son ensemble et de donner les résultats de nos travaux, nous avons cru bon, en quelques pages, de rappeler les propriétés physico-chimiques et thérapeutiques déjà bien connues de l'Erythromycine et de donner un aperçu sur les recherches effectuées au sujet de la spiramycine.

L'ERYTHROMYCINE

ORIGINE -

En 1952 WAKSMAN et HENRICI identifient, à partir d'un échantillon de terre des Philippines, le *Streptomyces Erythreus*. Ces deux auteurs en cultivant ce micro organisme, réussissent à isoler un antibiotique cristallisé : l'Erythromycine.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES -

L'Erythromycine a pour formule chimique brute : $C_{26}H_{40}NO_{13}$. Son poids moléculaire est environ 725.

C'est une substance cristallisée blanche, stable sous forme de poudre, se conservant moins bien en solution, assez peu soluble dans l'eau (2 gr. par litre), peu soluble dans l'acétate d'amyle, l'éther et le dichlorure d'éthylène, très soluble dans les alcools, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile et l'acétate d'éthyle. Sa diffusion sanguine et urinaire augmente en présence d'alcalis comme le montrent les travaux de M. FINLAND (1)

PHARMACOLOGIE -

Plusieurs formes d'Erythromycine ont été préparées pour répondre aux besoins thérapeutiques ; citons :

L'Erythromycine-base, administrable per os sous forme de dragées facilement absorbées par la muqueuse duodénale grâce à l'alcalinité du milieu intestinal. À ce niveau la drogue ne subit pas d'hydrolyse et les germes érythromycino-résistants ne secrètent pas d'érythromycinase (2)

L'inactivité de cet antibiotique en milieu acide de pH 4 nécessite un enrobage de la substance par une couche protectrice soit glutinisée, soit à base d'acétate phthalate de cellulose. Ainsi le comprimé peut traverser l'estomac sans être détérioré par le suc gastrique. JOSSELYN et SYLVESTER (1953) qui ont étudié l'action de la sécrétion gastrique sur l'érythromycine insistent sur l'importance qu'il y a à recouvrir la substance antibiotique d'une couche

inattaquable par les acides. KIRBY, de son côté, a expérimenté des comprimés résistants à l'attaque de solutions acides (3).

Des nombreux esters d'érythromycine ont été étudiés principalement par Hubert W. MURPHY (4) et V.C. STEPHENS (5). Le plus intéressant de ces sels est sans aucun doute l'Éthylcarbonate.

L'Éthyl-carbonate d'Erythromycine, administrable par voie buccale, est insoluble dans l'eau, insipide, peu sensible au milieu gastrique. H.W. MURPHY a préparé un éthyl-carbonate stable à partir d'éthylchlorocarbonate ou de diéthylpyrocarbonate. Cet ester préparé sous forme de poudre blanche fut d'abord utilisé en pédiatrie à raison de 10 mg par kilogramme de poids de l'enfant en répétant les doses toutes les 6 heures.

Il fut ensuite utilisé en comprimés.

Le Gluco Heptonate d'Erythromycine a été employé avec des résultats satisfaisants en injection intraveineuse par R.S. GRIFFITH, D.L. JOHNSTONE et J.W. SMITH (6) puis KIRBY et ses collaborateurs. Il est préférable, pour avoir des taux sanguins appréciables pendant un certain temps, de pratiquer pendant trente minutes des perfusions intraveineuses de 0,50 à 1 g de glucoheptonate d'Erythromycine dans 200 cm³ de sérum salé physiologique ; on obtient ainsi des concentrations de 7 à 30 mg/cm³ 15 minutes après le début de la perfusion (7).

Mais l'élimination est encore rapide et l'on ne trouve plus qu'une concentration de 0,1 mcg à 1 mcg/cm³ à la 6ème heure. C'est pourquoi MAPLE recommande de faire des perfusions très lentes - pendant six heures - de 1 gr. du glucoheptonate d'érythromycine dans 200 cm³ de sérum salé physiologique. Il a obtenu ainsi des résultats comparables à ceux obtenus après administration per os mais prolongés au delà de la sixième heure. La tolérance était parfaite, ni douleur au point d'injection, ni choc.

Les esters Ethyl succinate, maléate, glutarate et phthlate furent obtenus par réaction de l'antibiotique avec l'anhydride de l'acide correspondant dans un solvant non aqueux et non hydroxylé. Les auteurs américains rapportent que ces derniers produits, administrables par voie intramusculaire, provoquent moins de phénomènes d'intolérance chez les animaux que les antibiotiques eux mêmes.

Enfin, il faut signaler que l'Erythromycine est utilisée en dermatologie surtout contre les pyodermites à staphylocoques et à streptocoques. Un topique fut d'abord

employé en pédiatrie par FREEMAN et SCOTT. Puis ROBINSON, ZELIGMAN et LIVINGOOD et ses collaborateurs rapportèrent des observations confirmant l'efficacité de cette forme. On tenta de faire un onguent associant la Polymyxine et l'Erythromycine. On constata de nombreux résultats satisfaisants dans les pyodermites infantiles aiguës (8).

Il est intéressant de noter qu'une méthode spectrophotométrique simple et rapide a été mise au point à Indianapolis pour déterminer la qualité de l'érythromycine dans ses esters et dans ses sels. Cette technique est basée sur l'absorption croissante qui se produit après hydrolyse légèrement alcaline de l'érythromycine-base (9).

POUVOIR ANTIBIOTIQUE ET SPECTRE ANTIMICROBIEN --

HEILMAN, HERRELL, WELLMAN et GERACI puis H. WELCH et ses collaborateurs RANDALL, REEDY et KRAMER (10) complétant les travaux de Mc GUIRE et son école, révélèrent que le spectre antimicrobien de l'Erythromycine est très semblable à celui de la pénicilline mais possède en plus une activité contre les streptococcies et les pneumococcies, supérieure à celle de l'auréomycine, de la terramycine ou du chloramphénicol.

En outre, l'Erythromycine s'est montrée active contre les Rickettsies et de nombreux virus. Plusieurs cultures de staphylocoques pyogènes de variété aureus qui sont résistants à l'auréomycine, au chloramphénicol et à la terramycine sont sensibles à l'érythromycine et à un degré moindre à la carbomycine.

Nous avons emprunté à de GENNES et MATHIEU de FOSSEY (11) les deux tableaux suivants résumant la sensibilité des germes à l'érythromycine.

SPECTRE ANTIMICROBIEN DE L'ERYTHROMYCINE

(d'après de GENNES et MATHIEU de FOSSEY)

Micro - Organismes	#Souches : testées :	Concentration Bactériostatique par cm ³	
		Limites	Moyenne
D. Pneumoniae	4	0,0009-0,04	0,03
Streptocoque hémolyti-			
que A	5	0,08	0,08
B	3	0,08-2	0,99
C	1	0,08	0,08
D	2	0,6	0,6
E	1	0,04	0,04
Streptocoque Mitig	5	0,02 - 0,1	0,06
" faecalis	30	0,2 - 2	0,6
Micrococcus Pyogènes	30	0,2 - 2	0,4
Corynebacterium dipht	14	0,006 - 0,2	0,01
Pyogenes	4	0,02	0,02
remali	2	0,02 - 0,04	0,03
tuberculosis	1	0,08	0,08
L. Macrocytogenes	3	0,2 - 0,3	0,3
Ery. rhusiopathiae	3	0,08 - 0,2	0,1
Bacillus anthracis	1	0,6	0,6
Clostridium perfringens	3	1 à 5	3
septicum	1	0,2	0,2
tetani	3	0,2 à 0,6	0,3
histolyticum	1	0,6	0,6
novyi	1	0,3	0,3
feseri	1	0,8	0,8
Actinomyces israeli	4	0,5	0,5
N. Astéroïdes	1	10	10
Candida hominis	1	10	10
albicans	1	10	10
Schlenkii	1	10	10
Bacillus dermatidis	1	10	10
N. Gororrhoea	2	0,6 à 1	0,8
N. Intracellularis	2	1	1
Sol. typhosa	4	100 à 200	275
oranienburg	1	200	200
paratyphi B	1	200	200
EScherichia Coli	5	50	50
Aerobacter aerogenes	5	50 à 200	170
Klebsiella pneumoniae	6	100	100
Pseudomonas	4	100	100
Proteus	4	100	100
Hémophilus Pertussis	4	0,2	0,2
influenza	4	10 à 20	12
Brucella Abortus	4	10	10
Suis	4	0,3 à 0,6	0,4
Mélitensis	4	0,3	0,3

Des données récentes il ressort que l'Erythro-
mycine possède un pouvoir à la fois bactériostatique et
bactéricide.

Dans le tableau ci-contre nous indiquons
l'intensité de l'activité de cet antibiotique contre les
différents micro-organismes.

GERMES	ACTIVITE
<u>GRAM + :</u>	
Staphylocoques	Très actif
Streptocoques	Actif et très actif
Pneumocoques	Très actif
Clostridia (Tétanos	Actif
(Perfringens	Actif
B. Diphtérique	Actif
<u>GRAM - :</u>	
Gonocoques	Actif
Méningocoques	Moyennement actif
B. de BORDET et GENGOU	Actif
B. de Pfeiffer	Moyennement actif
Brucella (Abortus	Moyennement actif
(Mélitensis	Moyennement actif
(Suis	Inactif
<u>SPIROCHETES :</u>	
Spirilles de l'Angine de	
Vincent	Actif
Treponema Pallidum	Actif
Treponema Pertenué	Actif
Spirochète ictero-hémorragiae	Inactif
<u>VIRUS :</u>	
Lymphogranulatooma venereum	actif
Psittacosi	Actif
Influenza A	Peut être actif
<u>RICKETTSIES :</u>	
Rickettsia Tsutsugamushi	Actif
<u>PROTOZOAIRE :</u>	
Entamoeba Histolytica	Actif à moyennement actif
Oxyures	Moyennement actif (in vitro)
Trichomonas vaginalis	Actif (in vitro)

On peut constater que l'Erythromycine est très active contre les germes Gram + alors que les germes Gram - les bacilles acido résistants, les micro-virus, les levures et les champignons inférieurs échappent à cette action.

EXPERIMENTATION :

IN VITRO :

De nombreuses expériences in vitro ont été effectuées par PITTENGER et ses collaborateurs (12) sur les staphylocoques pyogènes de variété aureus. Ils ont étudié ce délai de développement de la résistance de ces germes à l'érythromycine et ont trouvé après des repiquages en série la même résistance progressive que pour la pénicilline. La résistance développée est beaucoup moins importante que pour la streptomycine.

De GENNES rapporte qu'en Amérique du Nord, les souches de staphylocoques isolées deviennent de plus en plus résistantes à l'érythromycine (13)

R. MARTIN et Y. CHABBERT (14) dès 1953 se sont attachés au problème de la résistance des germes à cet antibiotique. Leurs travaux ont porté en particulier sur l'activité anti staphylococcique de l'érythromycine. Vingt cinq souches résistantes à la plupart des antibiotiques se sont montrées sensibles à l'érythromycine à des taux très faibles compris entre 0,06 et 0,03 mcg/cm³

Aux doses inhibitrices sur ces vingt cinq souches étudiées l'érythromycine laisse entre 0,1 et 1% de survivants mais avec de grandes différences entre les souches.

En 1952, HAIGHT et FINLAND sur 640 souches, n'avaient pas trouvé une seule souche résistante ; par contre en clinique ils ont décelé des cas de résistance acquise : une endocardite à streptocoque mitis et une staphylococcie. HERELL et ses collaborateurs en 1953 ont traité huit septicémies à staphylocoques. Ils ont eu six guérisons, les deux échecs étant dûs à la résistance acquise. De son côté, WELCH, sur dix souches de staphylocoques, n'en a trouvé qu'une seule résistante à l'érythromycine.

Des études approfondies effectuées en France par notre Maître René MARTIN, Y. CHABBERT et B. SUREAU (15) il ressort que la résistance de souches microbiennes à l'érythromycine survient dans deux cas différents :

1°) Disparition de la souche sensible primitive et réinfection par un souche d'origine endogène ou exogène.

2°) Résistance acquise vraie à partir de la souche primitive, l'antibiotique sélectionnant un mutant résistant.

Or on sait que la rapidité et l'intensité de la résistance varient avec les germes. Les micro organismes

qui présentent une résistance de plus en plus grande à l'érythromycine sont, par ordre décroissant : les staphylocoques, les entérocoques, les pneumocoques ; les streptocoques hémolytiques paraissent être les plus lents à développer leur résistance.

C'est pourquoi la plupart des expérimentations ont porté sur des souches de staphylocoques et d'entérocoques. R. MARTIN et ses collaborateurs (16) ont isolé six fois un staphylocoque résistant à l'érythromycine ; le staphylocoque a été trouvé quatre fois après traitement mais l'observation clinique de la maladie a montré que l'antibiotique, avant de devenir inactif, avait donné des résultats thérapeutiques encourageants. Dans les deux autres cas, septicémies à staphylocoques, le germe isolé était sensible avant l'érythromycine mais devant résister après quelques jours de traitement par cet antibiotique.

Un de ces deux derniers cas mérite d'être rapporté ici : Il s'agissait d'une septicémie à staphylocoques résistant aux cinq grands antibiotiques habituels et à leurs associations, et dont les germes produisaient de la pénicilline. On institua un traitement par l'érythromycine.

Avant cette thérapeutique le staphylocoque en cause était sensible à 0,1 mcg/cm³ d'érythromycine. Par administration buccale de la drogue, avec une posologie de 2 gr par 24 heures on obtint une concentration sanguine de 5 mcg/cm³. Les conditions paraissaient favorables, cependant l'échec fut total. Une nouvelle hémoculture quatre jours après le début du traitement permit de découvrir que le germe ne présentait plus qu'une sensibilité de 2 à 5 mcg/cm³ cela ne pouvait s'expliquer que par l'apparition d'un phénomène de résistance. Or dans les deux cas on était bien en présence du même germe, car le staphylocoque doré isolé au cours du deuxième examen avait des caractères bactériologiques, un type bactériophagique et sérologique, une sensibilité aux autres antibiotiques identiques à ceux de la souche primitive (17).

APPLICATIONS CLINIQUES -

"L'Erythromycine est venue prendre la relève de la pénicilline". Cette phrase est empruntée à E. BENHAMOU (18) paraît à priori un peu trop optimiste. En effet, jusqu'ici cet antibiotique a paru moins efficace que la pénicilline contre la plupart des infections à germes Gram + et beaucoup moins efficace contre les infections Gonococciques (19). Son utilité majeure est dans le traitement des staphylococcies particulièrement celles qui se sont révélées résistantes à la pénicilline,

à l'Auréomycine et à la Terramycine. Les résultats ont été, dans ces cas, assez encourageants.

Staphylococcies :

Le pouvoir antibiotique de l'érythromycine sur le staphylocoque mérite d'être signalé.

MONNIER, LEVRAT et CHEVREL (20) en 1953 ont pu vérifier sur 50 souches de staphylocoques, l'inhibition complète avec des concentrations d'antibiotique comprises entre 0,16 et 1,2mcg/cm³. De nombreuses statistiques confirment la sensibilité de ce germe à l'érythromycine. Certains auteurs ont obtenu jusqu'à 100% de résultats positifs.

De GENNES (21) sur 20 staphylococcies ne trouve qu'une seule résistance à cet antibiotique. La sensibilité des souches envisagées est élevée, la moyenne s'établissant aux environs de 0,56 mcg/cm³ donc nettement supérieure au minimum thérapeutique théorique.

De plus l'érythromycine agit d'une manière indiscutable dans de nombreux cas où l'antibiothérapie antérieure s'est montré inefficace.

KIRBY et ses collaborateurs rapportent l'action remarquable de l'érythromycine sur des staphylococcies dont 70% étaient pénicillino résistantes et 40 à 60% résistantes à l'auréomycine et à la terramycine.

LOWBURY et son école (22) mettent l'accent sur l'avantage de l'utilisation de l'érythromycine contrairement à l'auréomycine dans la stérilisation des brûlures, à cause non seulement de sa meilleure tolérance, mais aussi de l'apparition moins rapide des germes résistants au cours du traitement.

Cependant, malgré la résistance tardive un cas d'ostéomyélite avec septicémie traité par l'érythromycine a eu une issue fatale. Sur une série de 51 malades traités pour staphylococcies par KEATING et CHESLEY (23) un seul a vu son état fébrile persister au delà du troisième jour d'administration d'érythromycine. LUBETZKI rapporte l'observation d'un malade hospitalisé pour septicémie à staphylocoques dans le service du professeur MOLIARET ; la cortisone associée à l'érythromycine assura en 24 heures la guérison de ce malade.

Dans les entérites à staphylocoques, primitives ou secondaires à des traitement antérieurs par antibiotiques (auréomycine, terramycine), JANBON et ses collaborateurs (24) ont remarqué l'action indéniable de l'Erythromycine.

Rappelons enfin le cas particulier de septicémie à staphylocoques étudié par R. MARTIN et Y. CHABBERT (voir expérimentation in vitro) où un staphylocoque doré pendant le traitement à l'érythromycine donna en quelques jours un mutant résistant à cet antibiotique.

Streptococcies :

Le développement de la résistance aux antibiotiques paraît être la cause majeure des nombreux échecs enregistrés dans les traitements des endocardites à streptocoques. C'est pourquoi on a préconisé pour ces infections d'associer l'érythromycine à la bacitracine. Des travaux ont été effectués par HAIGHT (25) sur 200 malades adultes atteints de scarlatine ayant reçu 1,20 g. par jour pendant 20 jours. Cet auteur a noté une action de l'érythromycine sur la durée de la maladie et la prévention des complications. Ces études ont été confirmées en 1954 par G.R. MITTLO (26)

L'Erysipèle réagit aussi à la thérapeutique par l'érythromycine. Nous avons traité à l'hôpital Pasteur un érysipèle de la face chez un adulte et nous avons obtenu en quelques jours une disparition des phénomènes infectieux et un retour à la normale de la température.

Pneumococcies :

MADDINGTON et ses collaborateurs (27) ont mis en évidence la très grande sensibilité du Pneumocoque à l'érythromycine : soit 0,1 mcg/cm³ dans 29 cas.

Des résultats identiques à ceux obtenus par la pénicilline ont été trouvés par AUSTRIAN et ses collaborateurs (28). Nous avons traité 3 pneumococcies. Pour un malade nous avons dû cesser le traitement à cause de phénomènes d'intolérance. Pour les deux autres nous avons eu des résultats satisfaisants.

Méningococcies :

Deux cas de méningite cérébrospinale épidémique furent publiés par G. RICCI et E. CERVINI (29). Avec des doses fortes MARQUEZY a obtenu de bons résultats.

Gonococcies :

La guérison est obtenue en 3 ou 4 jours
GABLE et coll. (30)

Syphilis et Maladie de Nicolas et Favre :

Grande sensibilité.

Brucelloses :

HARRIS sur 24 malades a noté une chute rapide de la température sous l'effet de l'érythromycine, sans toutefois conclure à la guérison.

Maladies à virus :

L'infection grippale traitée par cet antibiotique a été particulièrement étudiée par CRONK et NEULIANN. Ils ont remarqué la disparition du V grippal et l'absence de complications.

Dysenterie amibienne :

STEIGMANN et ses collaborateurs (31) puis E.P. DIN (32) ont insisté sur la disparition des ulcérations amibiennes et l'amélioration de la colite d'accompagnement. Une de nos malades présentant depuis plusieurs mois une colite amibienne sérieuse, ne fut pas améliorée par le traitement de l'érythromycine.

Les cholécystites, les angiocholites :

Réagissent bien à cet antibiotique. Cela pourrait s'expliquer par les fortes concentrations trouvées dans la bile après une cure d'érythromycine.

Diphtérie :

L'érythromycine peut être utilisée contre les porteurs de germes.

Après ce tout d'horizon clinique nous pouvons constater qu'il existe une résistance totale de l'érythromycine vis à vis des germes suivants : colibacilles, salmonella (Eberth) Proteus, B. Pyocyaniques, B. de Friedlander, B. de Koch.

TOLERANCE

L'Erythromycine écrit de GENNES (33) s'est signalée par son extrême efficacité, sa facilité d'absorption, son apparente innocuité et surtout, sa parfait tolérance par

la voie buccale. Nous ne sommes pas entièrement de cet avis en ce qui concerne la tolérance à l'érythromycine car chez les malades que nous avons traités à l'hôpital Pasteur, nous avons noté plusieurs fois des phénomènes dyspeptiques, des nausées, des ballonnements gastriques, avec des doses de 2 gr. par jour même lorsque les prises avaient lieu 1/2 heure avec les repas. Une seule fois sur 24 cas étudiés nous avons dû interrompre le traitement à cause de diarrhées violentes et fréquentes. J.W. SMITH et ses collaborateurs (34) affirment que l'érythromycine ne bouleverse pas l'équilibre bactériologique de l'intestin ; agissant sur les clostridiales et les cocci, à l'exclusion des entérobactéries elle a seulement pour effet de supprimer l'odeur des fèces, d'en diminuer la consistance et d'en augmenter légèrement la fréquence.

Un de nos malades, suspect de diphtérie, avait reçu du sérum et on avait institué un traitement par l'érythromycine. L'angine n'était pas diphtérique. Dès le 1er jour de traitement le malade eut des nausées et des vomissements, phénomènes qui pouvaient être en rapport avec une réaction sérologique précoce ; cependant ces vomissements répétés coïncidaient avec des prises d'antibiotique.

Généralement la tolérance digestive est bien meilleure avec l'érythromycine qu'avec l'aureomycine ou la terramycine. RAVINA et ses collaborateurs (35) en donnant des doses supérieures à 2 gr par 24 heures ont noté des troubles digestifs plus fréquents, mais non constants. Ces troubles disparaissent dès que l'on diminue les doses.

On peut conclure de notre expérimentation avec des doses de 2 g. par jour, que dans 30 à 40% des cas les malades présentent de légers troubles digestifs et que dans 10 à 15% seulement le traitement doit être abandonné.

LA SPIRAMYCINE

ORIGINE -

En 1954, Madame PINNERT-SINDICO, L. NINET, J. PREUDHOMIE et Ch. COSAR, à partir d'un échantillon de terre de la région parisienne, isolent une nouvelle espèce de streptomyces : le streptomyces Ambofaciens qui leur fournit un nouvel antibiotique. La Spiramycine.

PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES -

La Spiramycine a été isolée sous forme d'une poudre fine, amorphe, blanc-jaunâtre. Son point de fusion n'a pas encore été bien défini. Cette substance est peu soluble dans l'eau et lui donne une réaction basique. Par contre elle est soluble dans la plupart des solvants organiques.

Un de ses sels, le sulfate de Spiramycine, poudre légèrement jaunâtre, est très soluble dans l'eau et dans les alcools éthylique et méthylique.

La solution aqueuse à 10% de sulfate de Spiramycine a un pH voisin de 5.

Cet antibiotique est un mélange dont les constituants sont presque identiques dans leur composition élémentaire et dans leurs propriétés physiques, chimiques et bactériologiques.

SPECTRE ANTIMICROBIEN DE LA SPIRAMYCINE

Micro-Organismes	
<u>GERMES GRAM +</u>	
Bacillus Cereus ATCC 6630	2,7
Bacillus Subtilis ATCC 6633	3
Corynebacterium pseudodiphthérium (bacille d'Hoffmann)	3
Diplococcus Pneumoniae (Til.) (Pneumocoque)	0,2
Gaffkya Tetragena	0,8
Micrococcus citreus (Staphylocoque citrin)	5
Micrococcus pyogenes var. aureus 209P (Staphylocoque doré) souche Oxford	1,4
Mycobacterium sp; ATCC 607	1,6
Sarcina Lutea ATCC 934I	23
Streptococcus faecalis ATCC 9790 (entérocoque)	0,8
Streptococcus Hémostycticus	1
Streptococcus Pyogenes (Dig.7)	0,6
Streptococcus Viridans	0,6
	1,35
<u>GERMES GRAM -</u>	
Aerobacter aerogenes ATCC 3308	31
Brucella bronchiseptica	75
Escherichia coli ATCC 9637 (colibacille)	31
Klebsiella Pneumoniae ATCC 9997 (B. de Friedlander)	33
Neisseria catarrhalis	10
Proteus Vulgaris	1.500
Pseudomonas aeruginosa (B; pyocyanique)	1.500
	1.500

Il existe donc une différence de sensibilité assez importante entre les germes Gram + et les germes Gram -. On remarquera que les germes pathogènes Gram + sont très sensibles alors que les germes saprophytes Gram + le sont beaucoup moins.

Dans ce tableau parmi les germes Gram - le groupe NEISSERIA n'est représenté que par le "catarrhalis", germe peu sensible, alors que "l'intracellularis" (méningocoque) et le "Gonorrhoea" sont sensibles.

EXPERIMENTATION -

IN VITRO :

La Spiramycine, qui a été présentée pour la première fois en Octobre 1954 au colloque des antibiotiques à Washington par Madame PINNERT SINDICO, L. NINET, J. PREUD-HOMIE et CH. COSAR, a une action nette sur les germes Gram + et, à un degré moindre sur les mycobactéries et les germes Gram - (36)

L'activité de cet antibiotique a été étudiée en France dans les laboratoires de l'Hôpital de l'Institut Pasteur par notre Maître René MARTIN et Yves CHABBERT (37)

Dans le tableau ci-dessous nous donnons les résultats qu'ils ont obtenus après dilution en milieu gélosé :

: Micro organismes	: Nombre de souches testées	: Concentrations inhibitrices mgg/cm ³
: Staphylocoques	: 22	: 0,3 - 1,5
: Streptocoques Groupe A	: 8	: 0,15 - 0,7
: Streptocoques Groupe D	: 5	: 0,7
: Escherichia Coli	: 15	: 100
: Bacille Pyocyane	: 6	: 100

Notons que quelques souches d'entéro bactéries se montrent sensibles à moins de 50 mcg/cm³.

En milieu liquide, l'action du sulfate de Sipramycine sur les cocci Gram + ; Staphylocoques, streptocoques, pneumocoques et bacilles diphtériques atteint des taux peu différents de 1,5 mcg/cm³.

Le spectre antimicrobien et les propriétés physico-chimiques permettent de classer la Spiramycine dans le Groupe Erythromycine-Carbonmycine.

IN VIVO : chez l'animal,

L'activité in vivo de la Spiromycine est nettement plus grande que ne pouvaient le laisser supposer les chiffres de sensibilité in vitro. En effet elle est largement aussi active que l'érythromycine et est très supérieure à la carbonmycine.

L'injection intra péritonéale de streptocoques hémolytiques, de pneumocoques ou de staphylocoques à la souris ne provoque pas d'infection lorsque l'animal reçoit en même temps de la Spiramycine. Cet antibiotique est très actif sur les souches résistantes à la Pénicilline et à plusieurs autres antibiotiques. Cependant il existe un certain degré de résistance croisée avec l'Erythromycine et la Carbomycine.

P. GIROUD (38) a comparé les actions de la Spiramycine et de l'Auréomycine sur les rickettsioses expérimentales des lapins. Les résultats obtenus montrent que la Spiramycine a une action antirickettsienne légèrement supérieure à celles de l'auréomycine, de l'érythromycine et de la carbomycine et moins toxique que celle de la terramycine.

Les toxoplasmoses expérimentales chez le lapin et la souris ont été l'objet d'une étude approfondie de J. BOGACZ (39). Cet auteur précise que, dans ces cas, la Spiramycine possède, comme la terramycine, une action indéniable, mais qu'il faut donner des doses supérieures ou égales à 200 mg/kg et par jour pour obtenir des résultats nets.

L'Erythromycine et la Carbomycine sont également actives sur la toxoplasmose du lapin, mais le sont beaucoup moins sur celle de la souris.

On a étudié les taux de concentration sanguine de la Spiramycine donnée sous forme de base et de sulfate par voie orale à un lapin. Les résultats trouvés après administration de ces deux formes se sont révélés identiques.

Une heure après une prise de 200 mg/kg le taux sanguin s'élevait à 14,7 mcg/ml ; il était de 44 mcg/ml une heure après une dose de 100 mcg/kg.

Les concentrations diminuaient ensuite mais restaient encore à des valeurs appréciables 24 heures après l'ingestion de 200 mcg/kg et 8 heures après l'administration de 100 mg /kg.

L'intoxication chronique a été recherchée sur le rat et le chien après ingestion per os pendant 4 semaines consécutives de fortes doses de spiramycine :

Chez le chien, 0,20 g/kg par jour est bien toléré. L'animal ne présente pas de vomissements et lorsqu'on le sacrifie on peut constater un aspect absolument normal de la muqueuse gastrique. On a relevé aucune atteinte clinique, biologique ou tissulaire.

En forçant les doses, en donnant 0,50 g/kg et par jour pendant un mois, on a pu noter histologiquement une légère atteinte organique du foie et du rein mais sans modifi-

cations cliniques et biologiques.

Chez le rat des doses de 1g/kg et par jour sont très bien supportées et on ne voit apparaître aucun incident même après 4 semaines d'expérimentation.

Le pouvoir toxique a été étudié sur souris par détermination de la dose qui tue la moitié des animaux en expérience (DL 50). On a obtenu les résultats suivants:

Par voie intraveineuse, la DL 50 est de 3mg/20g soit 0,15 g/kg.

Par voie sous cutanée, la DL 50 est de 30 mg/20g soit 1,5 g/kg.

Par voie orale, la DL 50 est 100 mg/20 g soit 5 g/kg. Ce qui explique bien la faible toxicité de cet antibiotique.

APPLICATIONS CLINIQUES -

Les indications cliniques de la Spiramycine sont nombreuses malgré sa découverte récente. Son spectre bactérien est très étendu. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques, sauf peut-être avec l'érythromycine.

Les infections à germes Gram +, les germes du groupe NEISSERIA (méningocoques, gonocoques), les rickettsioses, certaines maladies à virus et quelques tréponématoses répondent déjà avec succès à la thérapeutique par cet antibiotique.

Voici résumées les indications cliniques actuelles de la spiramycine :

Maladies bactériennes :

Staphylocoques : la spiramycine est très active surtout dans les cas résistants aux autres antibiotiques (pénicilline, streptomycine, tétracycline).

SEpticémies, entérites à staphylocoques.

Affections diverses à staphylocoques : Abscesses, plaies infectées, anthrax, furonculose, ostéomyélite, pyodermes, acné, impétigo, eczéma infecté.

Streptococcies : septicémies, endocardites d'osier
Entérococcies :

et autres. A ce sujet rappelons un cas clinique (A. DARBON) une endocardite à entérocoques fut traitée sans résultat par pénicilline (25 millions) + streptomycine. Cet échec fut sans doute dû à une insuffisance de concentration humorale antibiotique. La température restait élevée, l'hémoculture positive. On institua alors un traitement par la Spiramycine. Le malade guérit rapidement et complètement.

La Spiramycine agit aussi sur : la scarlatine, l'érysipèle, les angines aiguës, amygdalites, pharyngites, phlegmons de l'amygdale, laryngites, les rhumatismes infectieux.

Pneumococcies : les septicémies à pneumocoques, les pneumonies, les broncho-pneumonie, bronchites aiguës, pleurésies purulentes et gripes surinfectées guérissent par la spiramycine.

Méningococcies : septicémies.

Gonococcies : un seul jour de traitement à la dose de 3g/jour permet de guérir une urétrite gonococcique masculine. (R. MARTIN, et Y. CHABBERT) (40)

Les métrites et les infections urinaires à cocci-réagissent aussi à cet antibiotique.

La spiramycine agit encore dans :

Les angines de Vincent, les otites moyennes, aiguës et chroniques, les sinusites, les conjonctivites, les angio-cholites, la diphtérie (en association avec le sérum) et chez les porteurs de germes.

Rickettsioses et Tréponématoses :

Ces maladies figureront dans les listes définitives des indications de la Spiramycine mais à l'heure actuelle les résultats cliniques sont encore trop modestes pour être envisagés en détail.

Maladies à Virus :

Certaines affections sont à mentionner : psittacose, ornithose et surtout urétrite amicrobienne (cette dernière indication paraît pleine de promesses).

TOLÉRANCE :

La tolérance digestive est excellente dans la très grande majorité des cas. DUREL (1954, C.O.P.) rapporte que

des doses de 2 gr. et même 4 gr. par jour sont parfaitement bien tolérées. Sur 150 observations, six incidents digestifs seulement ont été relevés ; quatre fois les signes d'intolérance minimes et transitoires n'empêchèrent pas la poursuite du traitement ; les deux autres fois l'arrêt de la thérapeutique s'est accompagné d'une rapide rémission. Il s'agissait d'une diarrhée apparaissant au 7ème jour du traitement chez un nourrisson et d'un cas de vomissements dans une angiocholite néoplasique au cours d'une seconde cure de Spiramycine, alors que la première avait été très bien tolérée.

Dans tous les cas où la vérification en fut faite, l'intégrité des fonctions hépatique et rénale a été respectée, ainsi que celle de la formule sanguine, même lors d'administrations prolongées qui ont pu atteindre un et deux mois sans interruption.

Au cours de nos expériences nous n'avons rencontré aucun cas d'intolérance, aucun trouble digestif avec des posologies de 3 gr. par jour.

La Spiramycine est sans aucun doute le premier antibiotique administrable par voie buccale, de tolérance parfaite. C'est une notion importante qu'aucun praticien ne devra ignorer si dans l'avenir nos espoirs sur cet antibiotique se confirment.

TITRAGES

METHODE DE TITRAGE -

Sous la direction de notre Maître René MARTIN nous avons utilisé, en suivant les conseils éclairés de Y. CHABBERT, la méthode de diffusion verticale en gélose molle.

Cette méthode, préconisée par MITCHINSON et SPICER (41) pour doser la streptomycine, par CRAYPEAU et VELU (42) pour la pénicilline, nous a permis, en la modifiant légèrement, de déterminer les taux de concentration en Erythromycine et en Spiramycine de nos échantillons de sang.

Inoculum :

Pour les deux antibiotiques étudiés nous avons employé des cultures de staphylocoques dorés de sensibilité connue : la souche G pour l'érythromycine
la souche 209 P pour la spiramycine.

Nous avons procédé à deux repiquages successifs afin d'obtenir une culture en bouillon stabilisé.

Pour préparer notre inoculum nous avons dilué au 1/10 notre culture en bouillon de 24 heures puis nous avons ensemencé notre gélose à 1% glucosé, à raison d'environ 7 °/oo.

Nous avons maintenu une température de 45° pour cet ensemencement de manière à ne pas altérer les germes. La gélose ensemencée est ensuite répartie dans des petits tubes de verre calibrés à 7 mm. de diamètre et ayant 5 cm. de long.

Un facteur important doit être considéré : le pH du milieu. En effet, si, pour nos titrages d'érythromycine nous pouvons nous contenter d'un pH entre 7 et 7,5, il n'en est pas de même de la Spiramycine qui réclame un pH plus alcalin (pH entre 7,8 et 8).

Gamme Etalon :

On part d'une solution-mère d'Erythromycine ou de Spiramycine préparée extemporanément en titrant 1.000 mcg/cc et on établit dans de l'eau distillée stérile une solution à 100 mcg/cc.

Partant de cette dernière solution on prépare alors des solutions titrant : 20 - 10 - 5 - 2,5 - 1,2 - 0,6 - 0,3 mcg/cc, solutions diluées en sérum de cheval ou en plasma de malade n'ayant pas reçu récemment d'antibiotique.

Répartition :

La gélose ensemencée se solidifie dans les micro-tubes au besoin en la portant quelques minutes à la glacière puis on répartit à la surface de cette gélose les différentes solutions étalon, ainsi que les liquides biologiques à titrer.

On utilise de 4 à 6 tubes par solution de manière à pouvoir ensuite établir une moyenne. La quantité de la solution à déposer au contact de la gélose importe peu et le volume de 0,30 cc. suffit si l'on tient compte des phénomènes d'évaporation d'une partie du liquide.

Lorsque ces manipulations sont terminées nous laissons les portoirs ainsi préparés à la température du laboratoire pendant un temps plus ou moins long afin que s'opère la prédiffusion.

Il faut en effet que l'antibiotique pénètre et diffuse dans la gélose avant toute croissance du germe test.

Une prédiffusion d'une heure suffit en général pour l'érythromycine tandis que la spiramycine réclame un séjour de six à huit heures à la température du Laboratoire.

Lecture :

Après 18 heures d'étude à 37°, chaque germe a donné naissance à une colonie de staphylocoques sauf dans la zone où l'antibiotique a diffusé.

Cette zone s'étend à partir du ménisque de séparation (gélose-liquide à titrer) sur une longueur verticale proportionnelle à la concentration en antibiotique du liquide-plasma ou autre
-fig. 1-

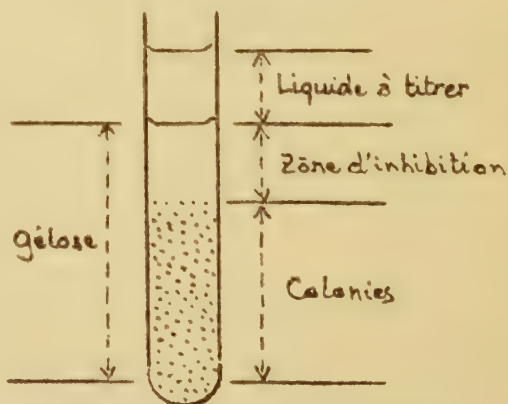
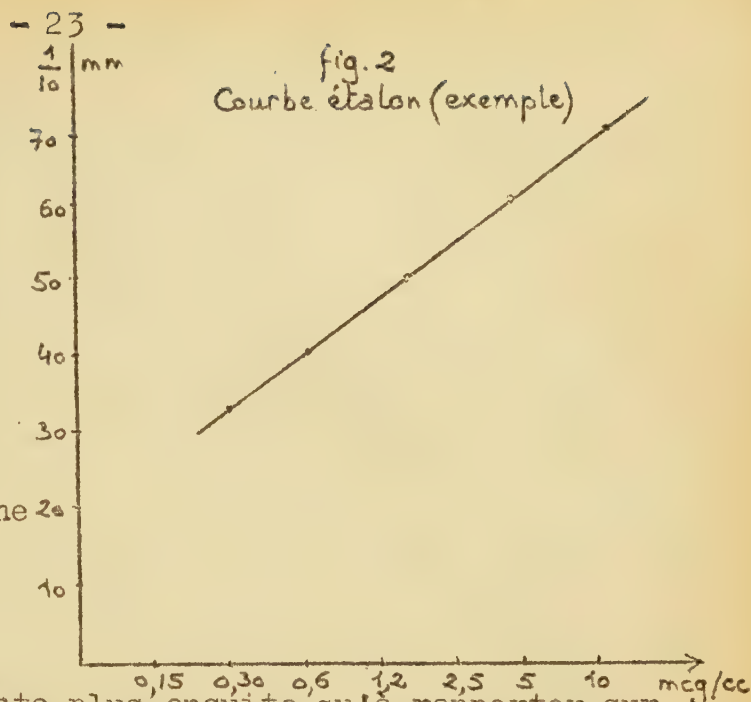


fig. 1

La gamme étalon permet d'établir la courbe de cette distance en fonction de la concentration connue en antibiotique. Pour déterminer cette courbe, on porte les longueurs d'inhibition en valeurs arithmétiques et les concentrations en valeurs logarithmiques. La courbe obtenue est une droite rectiligne (fig. 2)



Il ne reste plus ensuite qu'à rapporter sur la courbe la longueur d'inhibition obtenue avec un liquide biologique et à lire le taux correspondant en gamma ou microgrammes par centimètre cube.

La mesure de la zone d'inhibition se fait avec précision à l'aide d'un microscope à faible grossissement dont l'oculaire comporte un réticule dans son champ, et dont la platine est mobile dans le sens latéral. On déplace la platine portant le tube à examiner de manière à faire coïncider le fil agittal du réticule avec le ménisque gélose-liquide pris avec la limite d'inhibition des colonies. Le déplacement de la platine est mesuré par un vernier au dixième de millimètre, solidaire de la molette qui commande le mouvement de translation de cette platine.

Doses administrées :

Les prises d'érythromycine et de spiramycine ont été répétées toutes les six heures.

Les doses d'éthyl carbonate d'érythromycine totalisaient quotidiennement 1g,20 ou 2 g suivant les cas.

Nous donnions par contre 3 g. par jour de sulfate de spiramycine.

Prélèvements :

Nous avons pratiqué des ponctions veineuses chez des sujets traités déjà depuis 48 heures, délai permettant une stabilisation de la concentration sanguine. Ces ponctions ont

été effectuées 1 heure, 3 heures et 6 heures après une prise d'antibiotique. Dans quelques cas, pour des raisons d'ordre matériel la ponction de 3 heures a été remplacée par une ponction veineuse 4 heures après la prise de la drogue.

Le sang a été recueilli et centrifugé immédiatement. Le plasma surnageant a été séparé puis placé, en tubes de Kahn,, dans le tiroir de congélation d'un réfrigérateur.

Ainsi nous avons pu éviter toute altération ou dénaturation même partielle de l'antibiotique.

RESULTATS

ERYTHROMYCINE

Nous avons donné, per os, toutes les 6 heures, à certains de nos malades 0,20 g. à d'autres 0,50 g. d'Ethyl-carbonate d'érythromycine sous forme de comprimés.

Après 48 heures d'administration de la drogue, pour permettre une stabilisation de la concentration sanguine, nous avons pratiqué des ponctions veineuses 1 heure, 3 heures, 6 heures après une prise d'antibiotique.

Nos résultats portent sur 24 malades hospitalisés dans le service du Docteur René MARTIN de l'hôpital Pasteur. Sur ces 24 malades, 10 ont reçu 2 gr. par jour d'Erythromycine. En tenant compte d'une assez forte variabilité dans les taux de concentration (voir courbes et zone de dispersion - fig. 4) on peut trouver dès la première heure des taux appréciables variant entre 1 et 4 mcg/cm³. Fréquemment on observe une valeur moindre à la troisième heure et dans quelques cas une remontée de la concentration sanguine à la sixième heure. (voir courbe fig. 3).

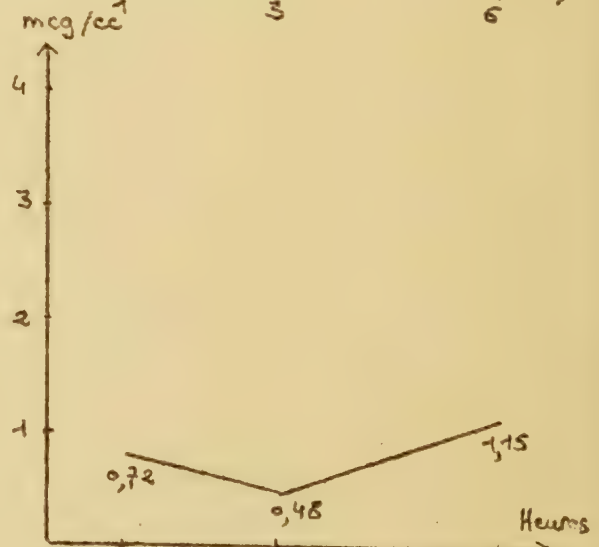
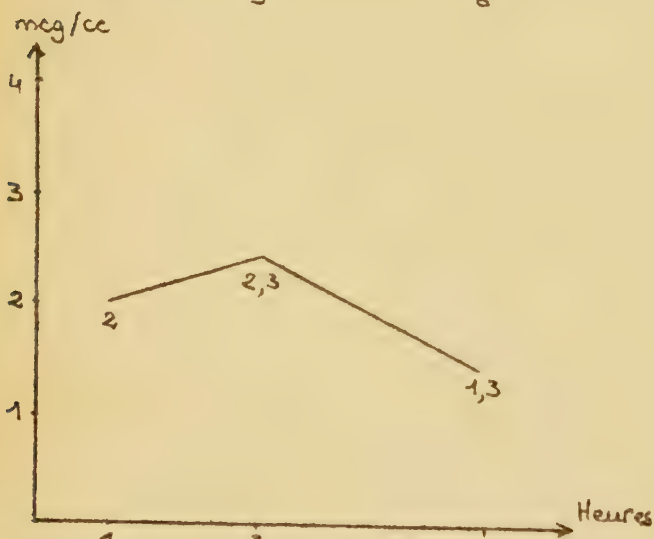
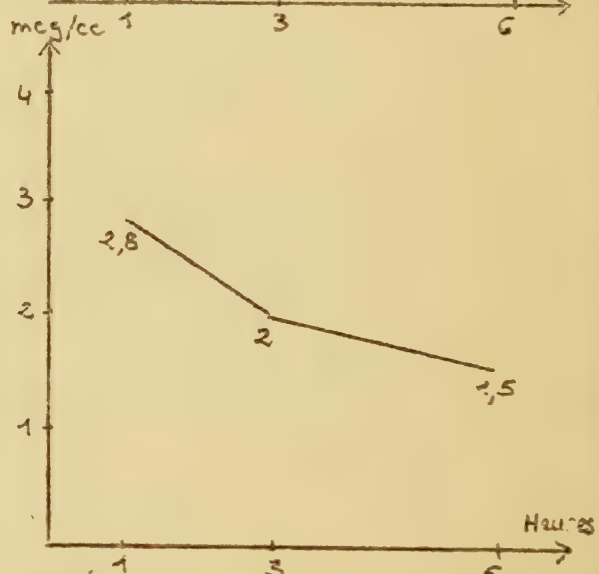
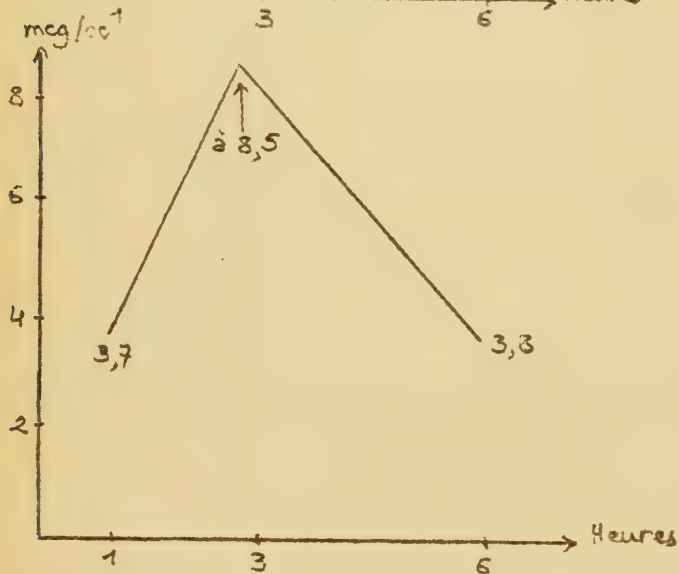
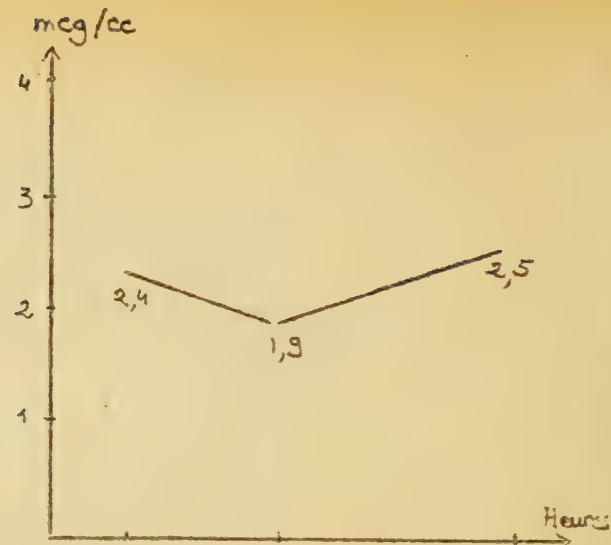
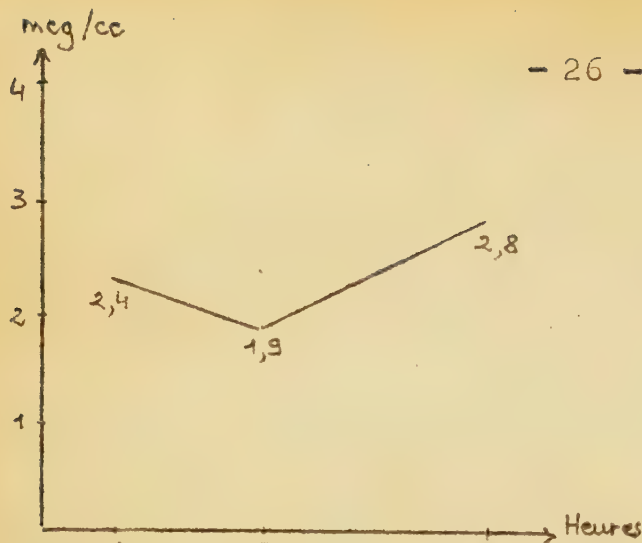
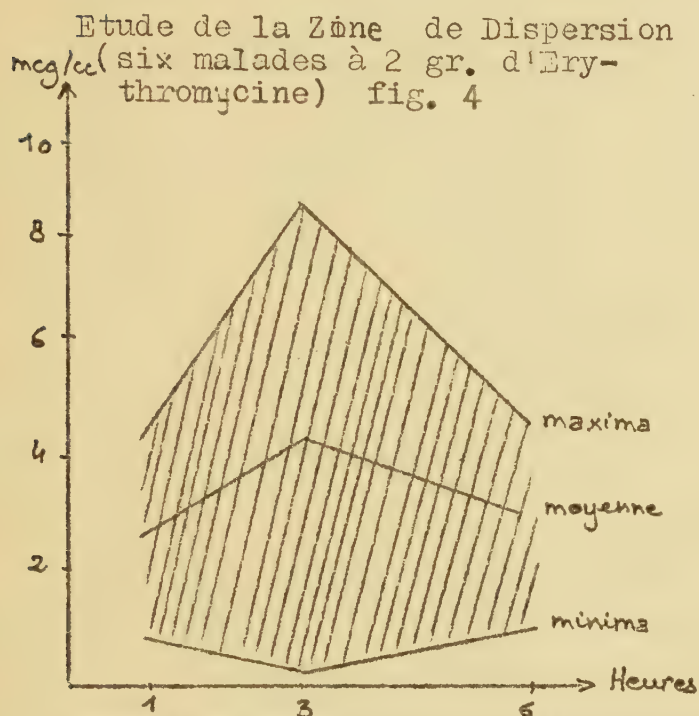


fig. 3 - (ces six malades ont reçu 2 gr. par jour d'Erythromycine par voie buccale).

On peut ainsi avec les taux trouvés, la zone de dispersion des résultats étant déterminée, établir une courbe moyenne de la concentration plasmatique en érythromycine en 1 heure, trois heures et six heures après une prise d'antibiotique.



trations sanguines se maintenant à peu près constamment, jusqu'à la 6ème heure entre 5 et 10 mg par cm^3 (fig. 5)

Ces mêmes auteurs après une série de prises de 500 mgr absorbées à six heures d'intervalle, ont trouvé des taux nettement plus élevés s'échelonnant entre 10 et 20 mcg par cm^3 (fig. 6)

Continuant leurs travaux en 1954, KIRBY et ses collaborateurs, avec des doses de 300 à 500 mgr toutes les six heures, ont trouvé des concentrations plasmatiques variant de 0,5 à 50 mcg/ cm^3 une heure après la prise et de 0,4 à 40 mcg/ cm^3 deux heures après.

WADDINGTON (44) dans plus de 50% des cas, après des doses de 300 à 500 mgr quatre fois par jour, a trouvé des taux d'érythromycine de 10 à 20 mcg par cm^3 , certains dépassant 30 mcg.

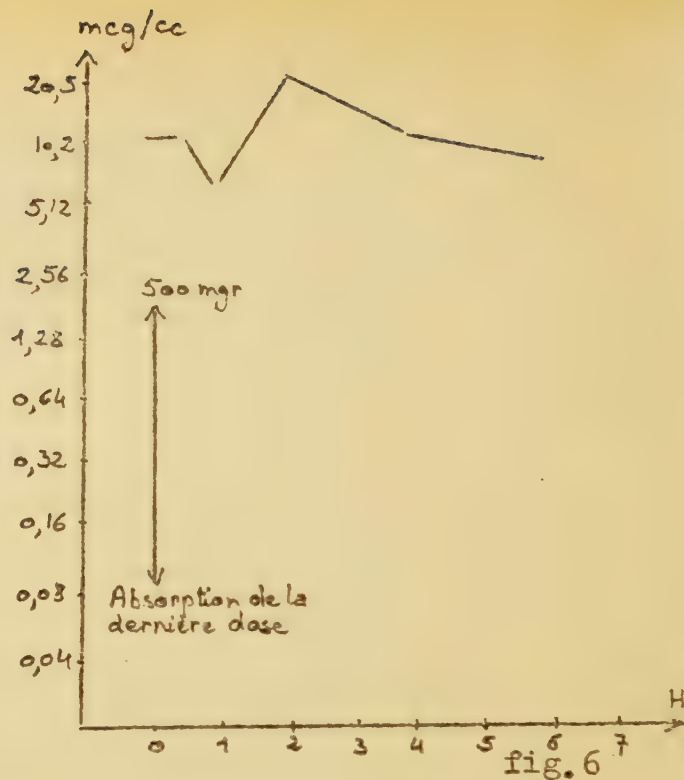
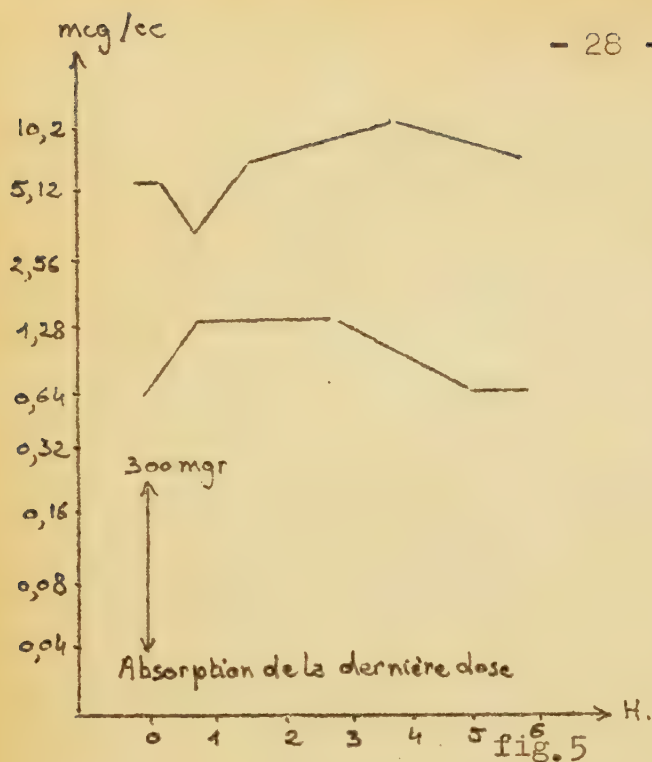
Enfin KIRBY et ses collaborateurs, comme WADDINGTON, ont retrouvé, après absorption de 500 mgr d'érythromycine, des concentrations rarement inférieures à 2 mcg/ cm^3 et souvent supérieures à 10 mcg/ cm^3 .

Les résultats que nous avons obtenus sont ils en accord avec ceux donnés par d'autres auteurs ?

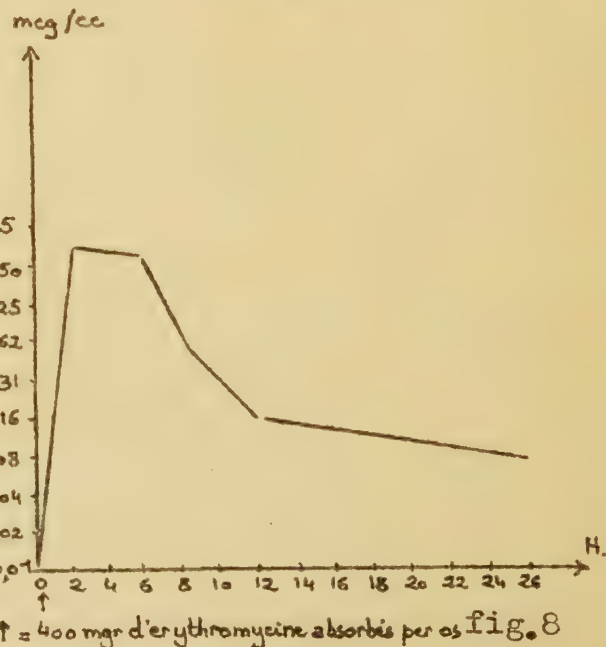
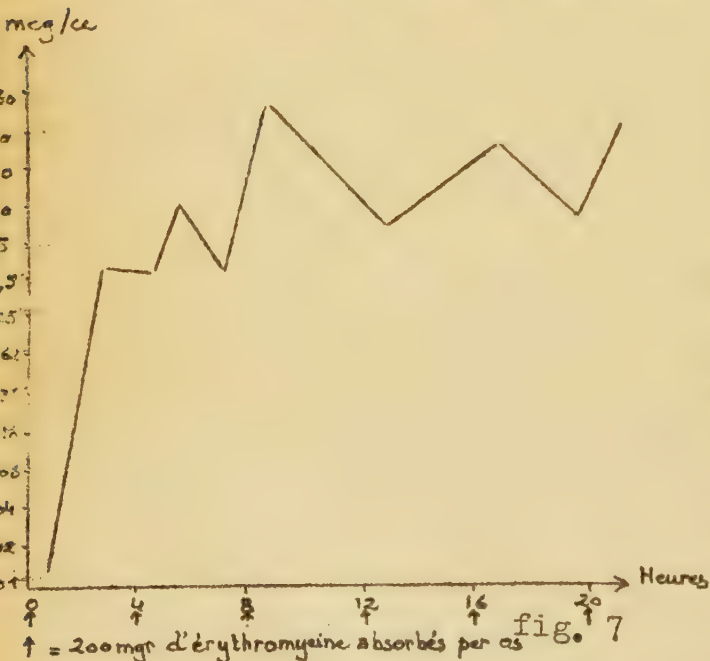
En 1950 WELCH a observé des variations très importantes dans les concentrations de ses malades traités par l'Erythromycine.

Certains auteurs, comme KIRBY et son école, WADDINGTON, GOSTA TUNEVALL et PER HEDENIUS ont trouvé des taux beaucoup plus élevés que les nôtres.

En donnant 1,20 g d'Erythromycine par jour - en quatre prises - KIRBY, FORLAND et MAPLE ont obtenu des concen-



Pour GOSTA TUNEVALL et PER HEDENIUS (46) il existe un minimum thérapeutique théorique qu'ils ont pu situer vers 0,31 mcg. Ils ont observé, pendant une série de prises de 200 mgr absorbées à quatre heures d'intervalle, chez un adulte, des taux de concentration ne descendant pas au dessous de 5 mcg dès la troisième prise et dont les maxima pouvaient atteindre 60 mcg par cm³ de sérum (courbe fig. 7) Après absorption per os d'une dose unique de 400 mgr. L'érythromycine chez l'adulte atteint 2,5 mgr par cm³ de sérum entre la première et la deuxième heure et reste à ce taux jusqu'à la cinquième heure comme en témoigne la courbe ci-contre (courbe fig. 8)



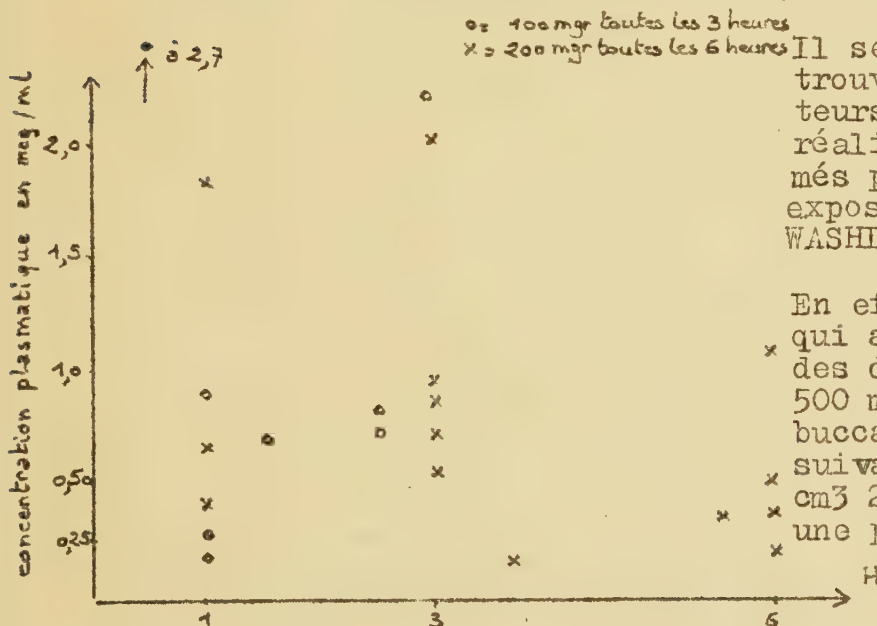
Par contre, d'autres auteurs, tels HEILMAN, SMITH et son école, JOSSELYN, SYLVESTER, MARTIN et ses collaborateurs ont obtenu des concentrations plasmatiques voisines de celles que nous avons trouvées lors de notre expérimentation.

Une heure après la prise de la drogue, HEILMAN, avec des doses faibles de 30 à 50 mgr répétées quatre fois par jour, a observé des taux bactériostatiques suffisants ; Or, nous dit de GENNES (45) il faut, pour qu'une érythromycine soit active, qu'elle soit supérieure ou égale au taux bactériostatique constaté in vitro. J.W. SMITH, R.W. DYKE et R.S. GRIFFITH ont trouvé, en donnant à leurs malades 1,20 g d'Erythromycine par jour - en quatre prises - une concentration pratiquement stable entre 0,64 mcg par cm³ et 2,56 mcg par cm³.

En 1953 JOSSELYN et SYLVESTER ont observé pour des doses de 1 gr par jour, des taux de 0,07 mcg à 0,87 mcg/cm³.

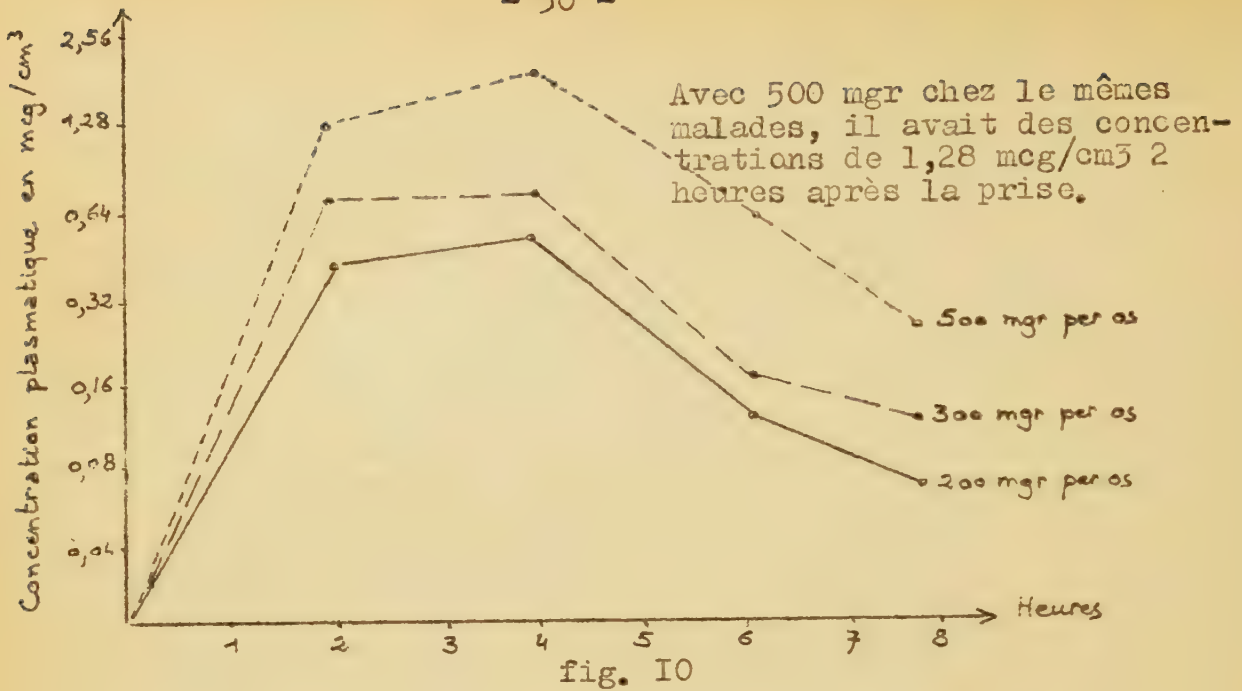
René MARTIN, Yves CHABBERT, Bernard SUREAU et Michel VERON (43) ont préconisé des doses minima de 2 gr par jour pour obtenir un effet thérapeutique efficace, les doses de 1gr. par jour ne laissant pas de marge suffisante.

Ces auteurs, en donnant 800 mgr d'érythromycine quotidiennement, avaient des concentrations sanguines variant entre 0,2 et 1 mcg par cm³. Résultats en rapport avec les chiffres de SYLVESTER (courbe fig. 9)



Il semble bien que les taux trouvés par ces derniers auteurs soient plus proches de la réalité car ils ont été confirmés par les travaux récents exposés au Symposium de WASHINGTON en octobre dernier.

En effet R.S. GRIFFITH (47) qui a expérimenté sur 30 sujets des doses de 200, de 300 et de 500 mgr absorbées par voie buccale, a obtenu les valeurs suivantes (fig. 10) = 0,64 mcg/cm³ 2 heures et 4 heures après une prise de 300 mgr.



C.E. HEALEY et A.J. SIMON (48) ont comparé les taux sanguins obtenus en donnant l'antibiotique avant ou après un repas. Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

ERYTHROLYCINE INGEREE = 200 mgr.	
AVANT UN REPAS	APRES UN REPAS
(quatre malades)	(sept malades)
2 h. = de 0,64 à 1,2 mcg/cc	2 h. = de 0,16 à 5,12 mcg/cc
4 h. = de 0,08 à 0,64 mcg/cc	4 h. = de 0,16 à 5,12 mcg/cc
	6 h. = de 0,04 à 0,08 mcg/cc

De leur côté LEWIS L. CORIELL et ses collaborateurs (43) ont trouvé des taux peu différents.

Enfin JOSSELYN, ENDICOTT et SYLVESTER, employant diverses formes pharmacologiques de l'érythromycine - dont l'Erythromycine B isolée par PETTINGA et ses collaborateurs, forme qui résiste mieux aux solutions acides que l'érythromycine ordinaire - ont obtenu des résultats qui concordent assez bien avec les nôtres comme en témoignent ces courbes empruntées à ces auteurs (courbes fig. 11)

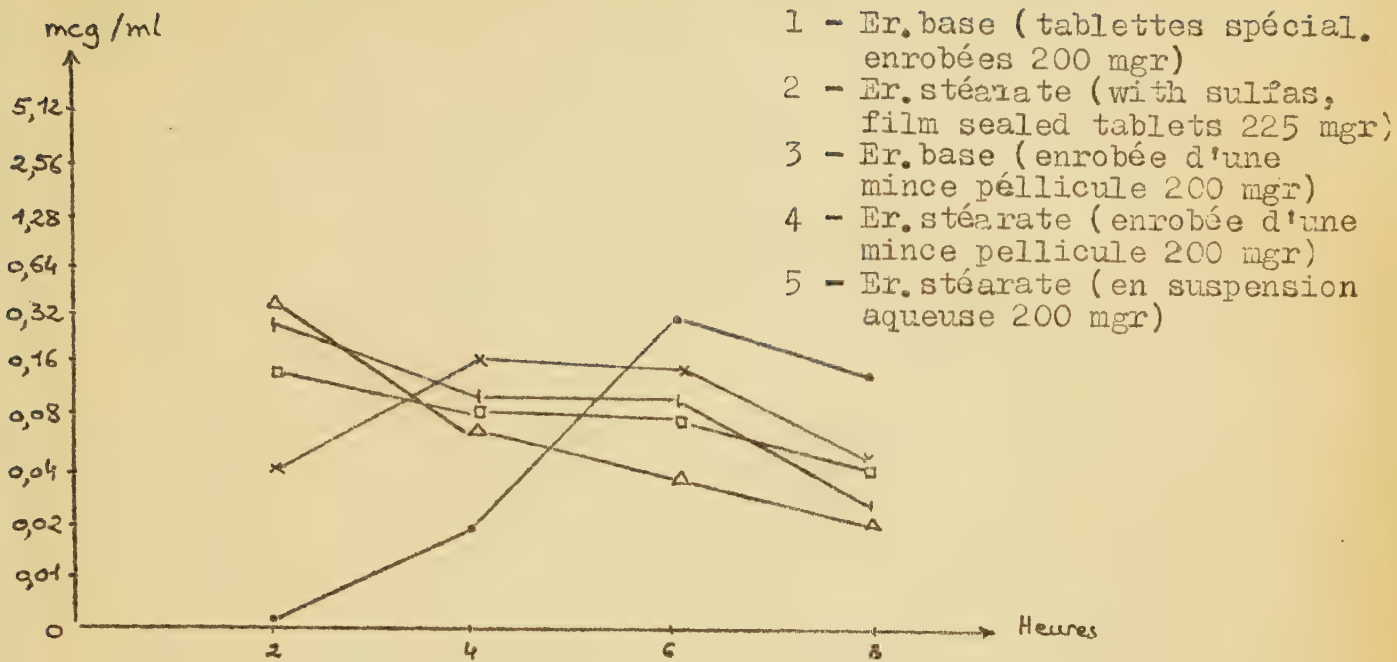


fig. 11

Avec des doses plus élevées (500 à 600 mgr) ces auteurs ont obtenu des taux variant de 0,32 à 5,12 mcg/cm³ à la 2ème heure puis descendant progressivement et parallèlement pour atteindre des valeurs entre 0,04 et 0,32 mcg/cm³ à la 8ème heure.

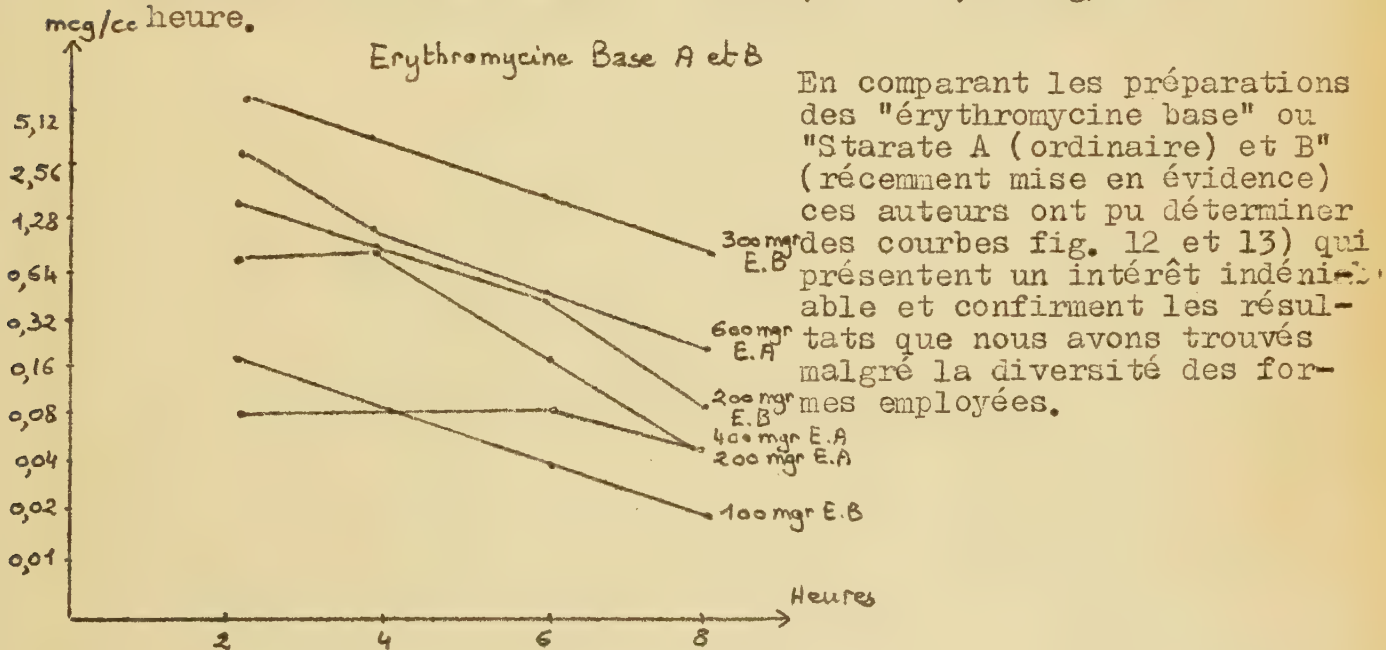
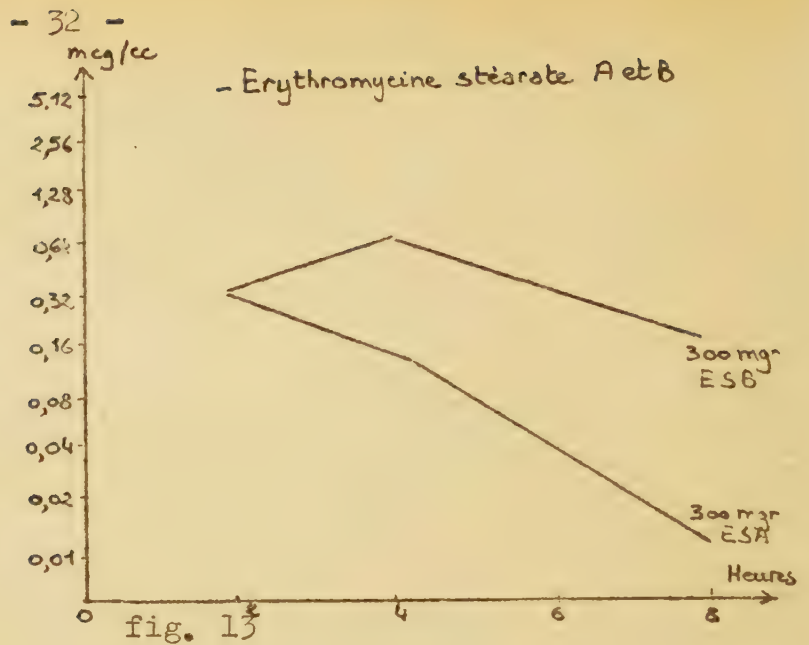


fig. 12



Que faut-il penser et retenir en définitive de toute cette expérimentation sur l'Erythromycine ? Malgré des cas particuliers = A l'hôpital Claude Bernard, REILLY et ses collaborateurs ont signalé des cas où localement les taux enregistrés étaient supérieurs aux taux sanguins. Nous croyons pouvoir affirmer que, dans la majorité des cas, avec des doses de 2 gr par jour d'Erythromycine administrée per os, on obtient non pas des taux supérieurs à 10 mcg/cm³ mais des concentrations plasmatiques appréciables et surtout suffisantes au point de vue antibiothérapie.

SPIRAMYCINE

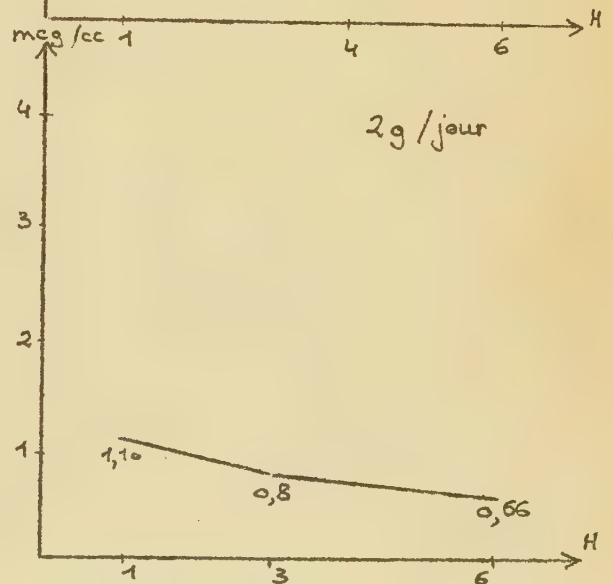
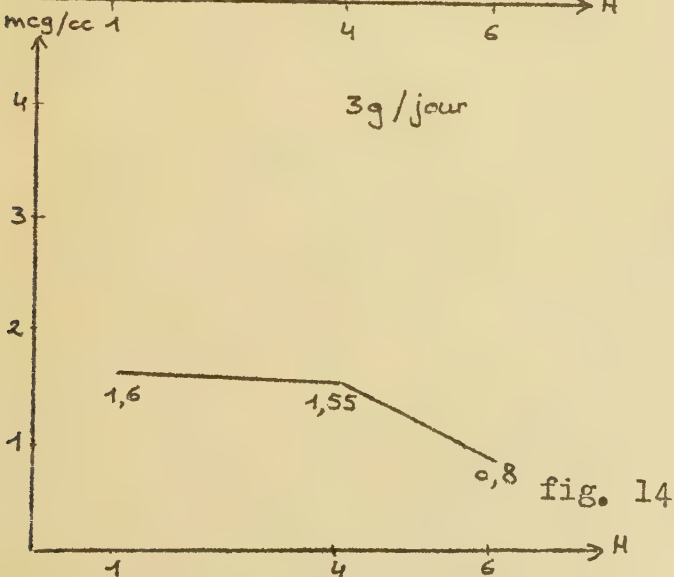
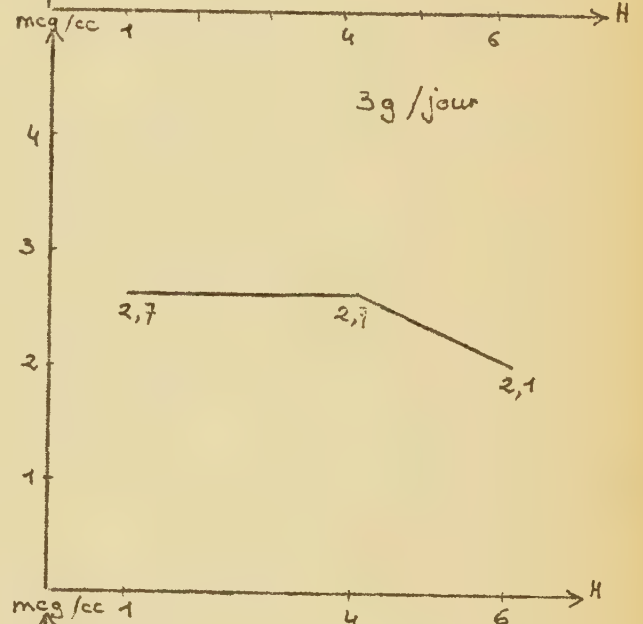
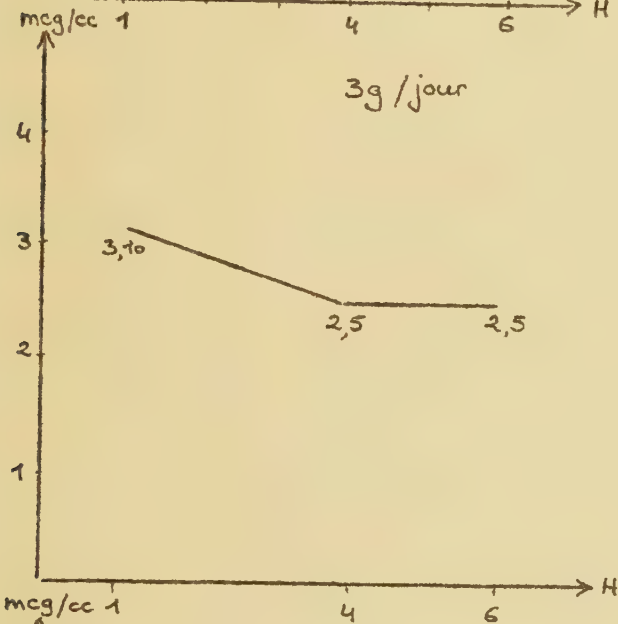
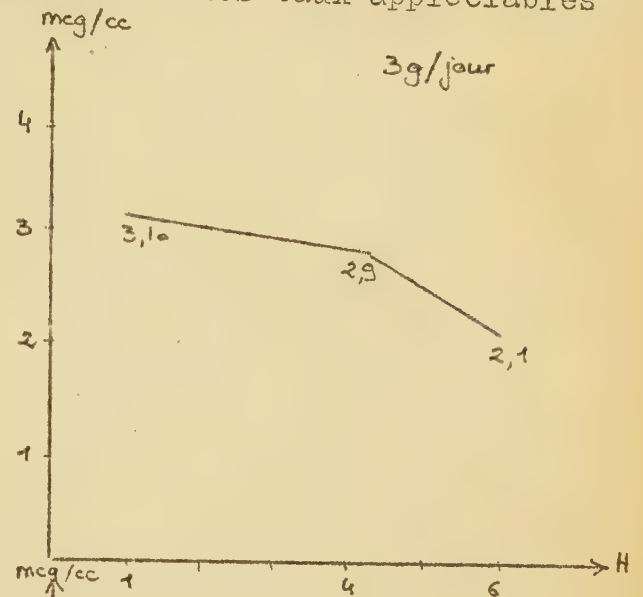
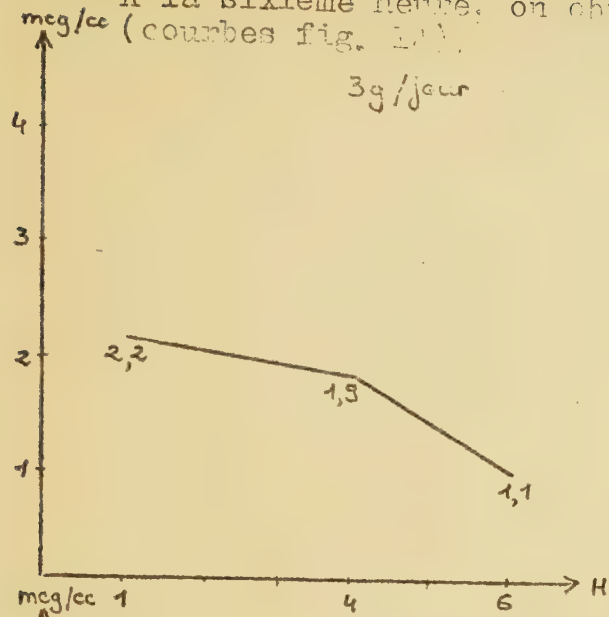
Nous avons donné, per os, toutes les 4 heures, à certains de nos malades 0,50 g. à d'autres 0,30 g. de sulfate de Spiramycine sous forme de comprimés. Après 48 heures d'administration de la drogue pour permettre une stabilisation du taux de concentration dans le sang, nous avons pratiqué, sur 23 malades hospitalisés dans le service de notre Maître René MARTIN, à l'hôpital Pasteur, des ponctions veineuses 1 heure, 4 heures et 6 heures après une prise de Spiramycine.

Nos résultats ont été les suivants :

Sur ces 23 malades, 7 ont reçu 3 g. par jour. Les taux sanguins ont toujours été, une heure après l'ingestion, supérieurs à 1,5 mcg/cm³ ; chez ceux qui n'ont reçu que 2 g. par jour on a trouvé des taux supérieurs ou égaux à 0,6 mcg/cm³.

Les taux 3 ou 4 heures après l'administration de Spiramycine étaient légèrement inférieurs aux doses précédentes.

A la sixième heure, on obtenait encore des taux appréciables (courbes fig. 14).



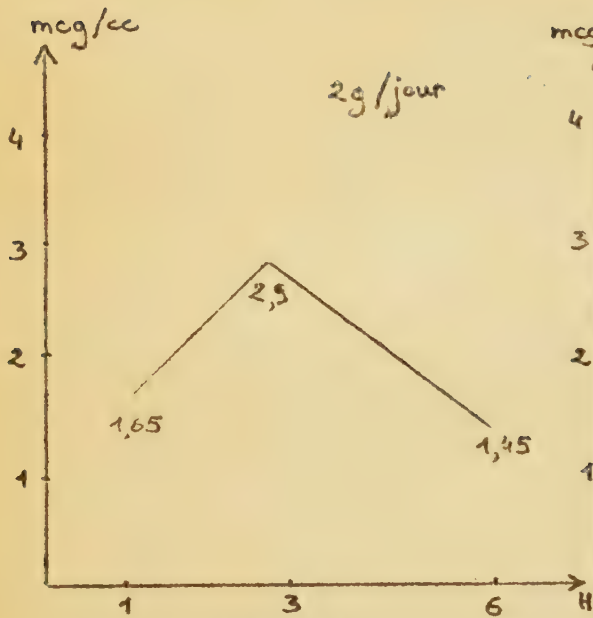


fig. 14

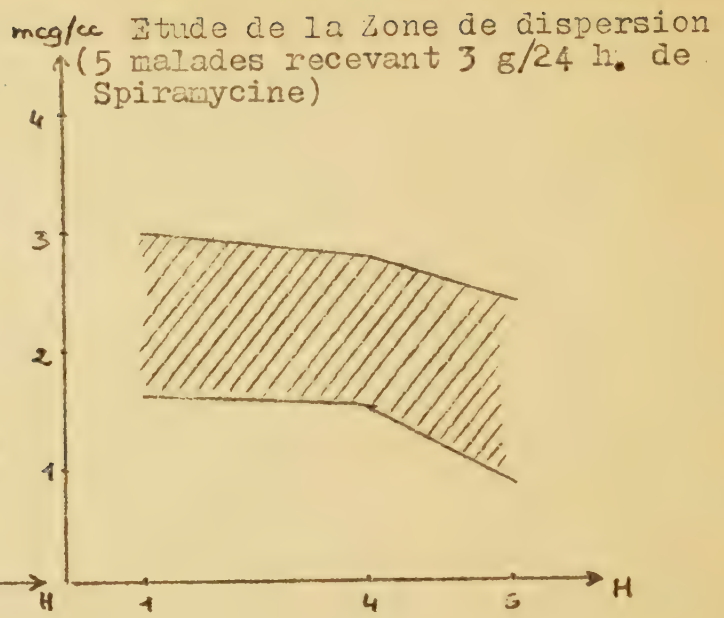


fig. 15

Nous avons étudié, comme pour l'érythromycine, la zone de dispersion sur 5 malades recevant 3 g. par jour de spiramycine (courbe fig. 15)

Après une dose unique de 2 gr. de Spiramycine la courbe de concentration sanguine atteint des taux moyens peu différents de 3 mcg/ml à la troisième heure, se maintenant aux environs de 2 mcg/ml à la cinquième heure et vers 1,5 mcg/ml à la huitième heure. A la vingtième heure, il persiste encore un taux décelable.

Insistons sur la longue présence de l'antibiotique dans le sang après administration unique, ce qui facilite la thérapeutique en permettant de réduire le nombre des prises.

Lorsque l'on compare les résultats d'érythromycinémie à ceux de spiramycinémie, on peut constater en général que les taux de concentration sanguine des plus élevés sont atteints pour la spiramycine dans les quatre premières heures suivant la prise de l'antibiotique, tandis que pour l'érythromycine la concentration diminue vers la troisième heure pour remonter ensuite.

CONCLUSION

A la liste des antibiotiques déjà connus et universellement utilisés dans tous les domaines de la thérapeutique moderne, on peut ajouter l'Erythromycine et la Spiramycine.

L'Erythromycine, antibiotique extrait de bouillons de culture du *Streptomyces Erythreus* par WAKSMAN, est obtenu à l'état cristallisé à partir d'un échantillon de terre des Philippines

La Spiramycine est le premier antibiotique français. Il a été découvert à partir d'un échantillon de terre prélevé dans la région parisienne et provient d'une nouvelle espèce de *Streptomyces* : le *Streptomyces Ambofaciens*.

Actuellement il est de pratique courante de demander au laboratoire un antibiogramme ou test de sensibilité aux antibiotiques d'une souche microbienne provenant de l'organisme malade. Les résultats de cet examen in vitro permettent en effet d'adapter ensuite la thérapeutique antibiotique la plus efficace contre l'infection décelée.

On a pu déterminer ainsi une liste de micro organismes présentant une sensibilité plus ou moins grande à chaque antibiotique connu (spectre antimicrobien).

S'il est capital pour la conduite à tenir du praticien de connaître exactement la sensibilité d'un germe pathogène aux différents antibiotiques (technique des disques de Y. CHABBERT I.P.) il est intéressant de savoir la posologie optimale du produit à administrer au malade et le temps mis par la drogue, pour obtenir une concentration sanguine efficace car, de ces données dépendent les effets thérapeutiques.

C'est pourquoi dans ces quelques pages nous nous sommes appliqués à faire une étude comparative de la concentration plasmatique de l'érythromycine et de la spiramycine.

L'Etude de cette concentration est en effet le meilleur critère de la diffusion et de l'action du produit médicamenteux.

Pour effectuer ce travail, nous avons eu recours à une technique de dosage précise et fidèle à savoir :

la méthode de diffusion verticale en gélose molle.

Les deux antibiotiques ont été administrés par voie buccale à des malades présentant des affections variées. Les prises de sang ont été effectuées à des temps donnés après plusieurs jours de traitement afin d'obtenir une stabilisation du taux de concentration de la drogue dans le plasma.

Ainsi, à l'aide des résultats statistiques obtenus par cette méthode, on a pu contrôler efficacement le passage dans le sang de l'Erythromycine et de la Spiramycine. A l'heure actuelle, dans les traitements des cas graves, on n'a pas le droit de se priver de ces examens de laboratoire lorsque cliniquement on n'est pas en mesure d'apprécier les effets thérapeutiques d'un antibiotique.

Vu Le Président de Thèse

Prof. Raymond GARCIN

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Prof. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILLE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Maxwell FINLAND. Clinical Uses of the Antibiotics.
Antibiotics Annual 1953-1954, p. 17
- 2 - HAIGHT et FINLAND. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 81, 175/183
1952
- 3 - W.M.M. KIRBY, F. FORLAND, F.M. MAPLE. Treatment of
Staphylococcus infections with Erythromycin.
Arch. int. Med. 1953. 92. 464
- 4 - H.W. MURPHY. Esters of Erythromycin. Antibiotics Annual.
1953-1954. p. 500
- 5 - V.C. STEPHENS. Esters of Erythromycin. Antibiotics
Annual. 1953-1954 p. 514
- 6 - R.S. GRIFFITH, D.M. JOHNSTONE, J.W. SMITH. Distribution
et Excrétion de l'Erythromycine après injection
intra-veineuse. Antibiotics Annual 1953 - 1954
P.496
- 7 - F.M. MAPLE, B. O'LEARY, W.M.M. KIRBY. Erythromycin serum
concentration following its intravenous admin-
istration. Antibiotics and Chemotherapy. 1953.4
- 8 - C.R. LAING and R.B. SCOTT. Onguent Erythromycine. Poly-
miscine dans le traitement des infections
cutanées chez les enfants. Antibiot. and Chemo-
thérapie 4.6. 1954. P. 641
- 9 - N.R. KUSEL, J.M. WOODSIDE, J.P. COMER, E.E. KENNEDY.
Détermination spectrophotométrique de l'érythro-
mycine. Antibiot. and Chemotherapy. 4.12.1954
p. 1234
- 10 - H. WELCH, W.A. RANDALL, R.J. REEDY, KRAMER. Spectre
bactérien de l'érythromycine et de la carbo-
mycine Antibiot. and Chemothérapie 2.12.1952
p. 693
- 11 - L. DE GENNES, B. MATHIEU DE FOSSEY. L'Erythromycine.
XXXème congrès français de Médecine, Alger 1955
- 12 - R.C. PETTINGER, R.N. WOLFE, P. NELMS MARKS. Antibiot.
Annual. 1953-1954, p. 449
- 13 - L. DE GENNES, B. MATHIEU DE FOSSEY. L'Erythromycine.
XXXème congrès français de Médecine, Alger 1955

- 14 - R. MARTIN, Y. CHABBERT. Lutte engagée entre le staphylocoque et les antibiotiques. Bull. Acad. Nat. Méd. 15-16 1953 241.
- 15-16 - R. MARTIN, Y. CHABBERT, B. BUREAU, M. VERON. Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données du laboratoire. XXXème congrès français Méd. 1955 Alger.
- 17 - R. MARTIN, Y. CHABBERT. Lutte engagée entre le staphylocoque et les antibiotiques. Bull. Acad. Nat. Méd. 15-16 1953, 241
- 18 - E. BEHNAMOU, F. DESTAING, A. SORREL. Les renforts de l'antibiothérapie. XXXème congrès français de Médecine Alger 1955
- 19 - M. FINLAND, Clinical uses of the antibiotics. Antibiotics Annual. 1953-1954 p. 17
- 20 - MONNIER, LEVRAT, CHEVREL. Soc. de Méd. Chir. Phar. de Toulouse, 1. 12. 1953
- 21 - L. de GENNES, B. MATHIEU DE FOSSEY. L'Erythromycine congrès méd. Alger 1955
- 22 - E. J.L. LOWBURY, J.S. NASON. Aureomycin and Erythromycin Therapy for strepto pyogenes in burns. Brit. Med. J. 1954. 4. 891-914
- 23 - W.J. KEATING, R.F. CHESLEY. Erythromycin and Carhomycin Evaluation in the treatment of puerperal infections. Bull. of the Margaret Hague Maternity. Hospital 1954-46
- 24 - JANBON, L. BERTRAND, J. BOUX, J. SALVAING. Superinfections Staphylococciques de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine. Bull Acad. Nat. Méd. 1953-136 - 59
- 25 - T.H. HAIGHT. Comparative efficacy of erythromycin and penicillin in scarlet fever. J. Lab. and Clin. Med. 1954. 43; 15
- 26 - G.R. MITOLO. Erythromycine. Résultats dans la thérapeutique de la scarlatine. Minerva Pédiat. 1954 VI
- 27 - W.S. WADDINGTON, F.H. MAPLE, W.H. KIRBY. Treatment of bacterial pneumonia with Erythromycin. Arch. of Int. Med. 1954. 93. 556

- 28 - R. AUSTRIAN, R. ROSENBLUM and the Pneumonia Study Group. Relative efficacy of erythromycin and of penicillin in the treatment of pneumococcal lobar pneumonia. Ann. J. Med. Sc. 1953. 226 487
- 29 - G. RICCI, E. CERVINI. Applications of Erythromycin in some infectious diseases. La clinique thérapeutique. 1954. 6.1
- 30 - G.R. GABLE, M.J. ROMANSKY, S.R. TAGART. Treatment of gonorrhea with Erythromycin. Ann. J. Syph. 1953 37. 377
- 31 - STEIGMANN and coll. J. Lab. and clin. med. 1953. 42. 955
- 32 - E.P. DIN, Erythromycin in the treatment of Amebic Dysentery. a paraître.
- 33 - L. DE GENNES, B. MATHIEU DE FOSSEY. L'Erythromycine. Congrès d'Alger 1955
- 34 - J.W. SMITH, R.W. DYKE, R.S. GRIFFITH, J.A.M.A. 7 mars 1953, p: 805
35. - RAVINA, DEBOT, PESTE, LE JOULIOUX. Bull. et Mém. soc. Méd. Hôpitaux de Paris 1953. 69. 446
- 36 - PINNET-SINDICO, NINET, PREUD-HOMME, COSAR. Un nouvel antibiotique : la spiramycine. Cobl. de Washington sur les Antibiot. 25 au 28/10/1954
PINNET SINDICO Streptomycetes Ambofaciens. Ann. Inst. Pasteur. 1954. 87. 702
- 37 - R. MARTIN, Y. CHABBERT, B. SUREAU, M. VERON Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données de laboratoire. XXXème congrès français de Méd. Alger 1955.
- 38 - P. GIROUD Soc. de Path. Exot. séance du 13/10/1954
- 39 - J. BOGACZ Soc. de Path. Exot. séance du 10/11/1954
- 40 - R. MARTIN, Y. CHABBERT XXXème congrès français de Médecine Alger 1955
- 41 - MITCHINSON and SPICER. A method of estimating streptomycin in serum and other body fluids by diffusion through agar enclosed in glass tubes. Jour. of gen Microb. 1949. 3. 184
- 42 - CRAIPEAU et VELU. Méthode simple de titrage de la pénicillémie par diffusion ; soc. biol. 11. 11. 1950

- 43 - R. MARTIN et collaborateur. Intérêts des antibiotiques nouveaux et des données de laboratoire. XXXème congrès français de médecine ALGER 1955
- 44 - W.S. WADDINGTON, MAPLE, KIRBY Treatment of bacterial pneumonia with erythromycin. Arch. of int. méd. 1954. 93. 556
- 45 - L. de GENNES, B. MATHIEU de FOSSEY XXXème congrès français de méd. ALGER 1955
- 46 - GOSTA TUNEVALL, PER HEDNIUS. Etudes de laboratoire et de clinique sur l'erythromycine. Antibiotics and chemotherapy 4 juin 1954, P. 630
- 47 - R.S. GRIFFITH, Blood levels and clinical Results with Erythromycin. Antibiotics Annual 1954-1955 p.269
- 48 - C.E. HEALEY, A.J. SIMON. The prophylactic use of erythromycin in Rheumatic fever patients. Antibiotics Annual 1954. 1955 p.242
- 49 - LEWIS L. CORIELL, MARGARET E. PORTER, ROBERT H. Mc ALLISTER, T.F. Mc NAIR SCOTT. Erythromycin Dosage Schedules and clinical Experience in the pediatric age group. Antibiotics Annual 1954 1955 p. 254

